Darstellung und Umsetzungen von Dialkylaminomethyl-formamiden

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von
Günter Fuchs
aus Marbach

Marburg/Lahn 1969

E. Symon · Foto-Druck · 355 Marburg/L. · Friedrichstr. 3

Darstellung und Umsetzungen von Dialkylaminomethyl-formamiden

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von
Günter Fuchs
aus Marbach

Marburg/Lahn 1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Philipps-Universität Marburg a.d.Lahn als

Dissertation angenommen am 26. 9. 1969

Tag der mündlichen Prüfung am 5.11.1969

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. h. c. H. Böhme

Mitberichterstatter: Prof. Dr. P. H. List

Meinen Eltern und meiner Frau gewidmet.

Die vorliegende Arbeit entstand am Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie in Marburg a.d. Lahn auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. H. Böhme.

Für seine stets wohlwollende Hilfe und großzügige Unterstützung möchte ich an dieser Stelle herzlich danken.

Inhaltsverzeichnis

Seite

A. Theoretischer Teil

1. Einleitung 1

2. Hauptteil

2.1. Darstellung von N-Dialkylaminomethyl-formamiden 4

2.2. Darstellung von N-Dialkylaminomethyl-methylformamiden 12

2.3. Darstellung von N-Dialkylaminomethyl-diformamiden 2o

2.4. Darstellung von Formamidomethyl-thioäthern und -sulfonen 27

2.4.1. Umsetzung von N-Formylaminomethyl-trimethylammonium-bromid mit Mercaptiden 33

2.4.2. Umsetzung von N-Formylaminomethyl-trimethylammonium-bromid mit Sulfinaten 37

2.5. Darstellung von unsymmetrischen Methylen-bis-amiden 39

2.6. Darstellung von Isocyaniden aus Formamidderivaten durch Wasserabspaltung 44

2.6.1. Versuch der Darstellung von α-Aminomethyl-isocyaniden 46

2.6.2. Darstellung von Isocyanomethyl-trimethylammonium-bromid und Isocyanomethyl-äthylsulfid 5o

2.6.3. Darstellung von Isocyanomethyl-phthalimid und Isocyanomethyl-phenylsulfon 52

3. Zusammenfassung 57

N-Dimethylaminomethyl-formamid (4a) 59

N-Diäthylaminomethyl-formamid (4b) 6o

N-Diäthanolaminomethyl-formamid (4c) 61

N-Pyrrolidinomethyl-formamid (4d) 62

N-Piperidinomethyl-formamid (4e) 63

N-Morpholinomethyl-formamid (4f) 64

N-Dodekahydrocarbazolomethyl-formamid (4g) 65

N,N'-Bis-formylaminomethyl-piperazin (7) 66

N-Formylaminomethyl-trimethylammonium-bromid (8) 67

N-Dimethylaminomethyl-N-methyl-formamid (13a) 68

N-Diäthylaminomethyl-N-methyl-formamid (13b) 69

N-Piperidinomethyl-N-methyl-formamid (13c) 7o

N-Dimethylaminomethyl-diformamid (21a) 71

N-Diäthylaminomethyl-diformamid (21b) 72

N-Piperidinomethyl-diformamid (21c) 73

N-Morpholinomethyl-diformamid (21d) 74

N-Diformylaminomethyl-trimethylammonium-bromid (22) 75

N-Methylmercaptomethyl-formamid (36a) 76

N-Äthylmercaptomethyl-formamid (36b) 77

N-Phenylmercaptomethyl-formamid (36c) 78

Hydroxymethyl-äthylsulfid (4o) 79

Hydroxymethyl-n-propylsulfid (42) 8o

N-Äthylsulfonylmethyl-formamid (41a) 81

N-Phenylsulfonylmethyl-formamid (41b) 82

N-Phenylsulfonylmethyl-diformamid (43) 83

N-Formylaminomethyl-phthalimid (47) 84

N-Diformylaminmethyl-cyclohexen-(1)-dicarboximid-(3,4) (49) 85

N-Isocyanomethyl-trimethylammonium-bromid (53) 86

N-Isocyanomethyl-phthalimid (54) 87

1-Phthalimidomethyl-5-piperidinomethyl-tetrazol (59) 88

Isocyanomethyl-phenylsulfon (61) 89

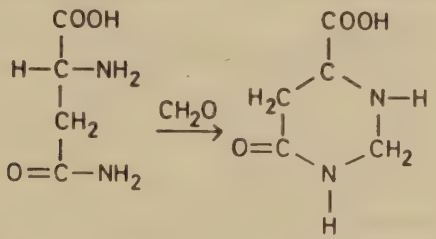
1-Phenylsulfonylmethyl-5-piperidinomethyl-tetrazol (62) 90

A. Theoretischer Teil

1. Einleitung

In Anbetracht der Vielzahl von Amin- und Amidgruppen in Eiweißverbindungen und der Leichtigkeit, mit welcher diese Gruppen mit Formaldehyd kondensieren können, dürften derartige Reaktionen eine bedeutende Rolle bei der Gerbung und Härtung von Proteinen durch Formaldehyd sowie bei der Bereitung von Vaccinen und Toxoiden spielen.

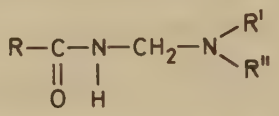
FRÄNKEL-CONRAT und OLCOTT[1)2)] haben gezeigt, daß die Wirkung des Formaldehyds auf Aminomethylierungen an den Carbonamidresten des Asparagins und Glutamins beruht, wobei als Aminkomponente die gebundenen Aminosäuren mit freien Aminogruppen fungieren. Die Reaktion von Asparagin und Formaldehyd repräsentiert eine intramolekulare Kondensation desselben Typs. Nach LEVY und SILBERMANN[3)] bildet sich ein Tetrahydropyrimidin-Ring durch Kondensation von Formaldehyd mit der Amin- und der Amidgruppe des Asparagins.



1) H. Fränkel-Conrat und H.S. Olcott, J.Amer.chem.Soc. 70, 2673 (1948)
2) H. Fränkel-Conrat und H.S. Olcott, J.biol.Chemistry, 147, 827 (1948)
3) M. Levy und D.E. Silbermann, J.biol.Chemistry, 118, 723 (1937

Nach einem deutschen[4] und einem amerikanischen[5] Patent spielen diese Reaktionen auch eine Role bei der Kondensation von synthetischen Polyamiden und Polyurethanen mit Aldehyden und Aminen zu Kunststoffen.

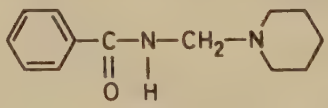
Solche α-Aminomethylamide (1) sind auf verschiedenen



1

Wegen zugänglich. Man kann sie z.B. darstellen durch Einwirkung von Aminen auf α-halogenierte Amide und zum anderen durch Umsetzung von Carbonsäureamiden oder -imiden mit Formaldehyd und Aminen nach Art einer Mannich-Kondensation.

Aus der Vielzahl der beschriebenen Verbindungen sei das Piperidino-methyl-benzamid (2) herausgegriffen.

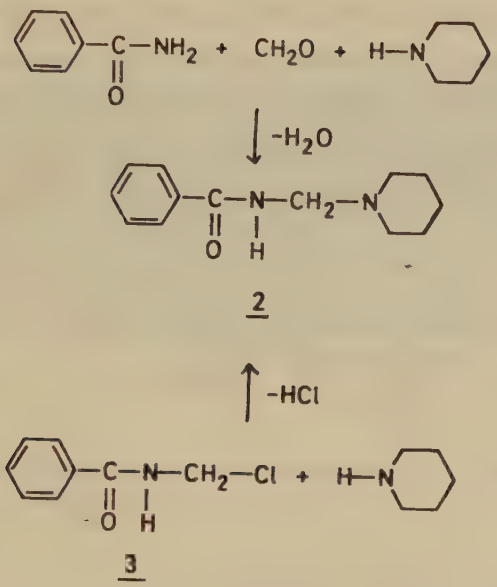


2

Es wurde von EINHORN[6] durch Kondensation von Benzamid mit Formaldehyd und Piperidin und später von BÖHME und

4) F. Löblein, Dtsch. Patent 725712 (1942), Dtsch. Celluloid Fabrik AG, ref. in C.A. 37, 6063 (1943)
5) F.M. Meigs, Amer. Patent 2143023 (1939), E.I. du Pont de Nemours & Co, ref. in C.A. 33, 3036 (1939)
6) A. Einhorn, Liebigs Ann.Chem. 343, 207 (1905)

Mitarbeitern[7] aus Benzamidochlormethan (3) und Piperidin dargestellt.



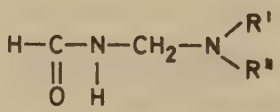
2

3

7) H. Böhme, F. Broese, A. Dick, F. Eiden und D. Schünemann, Chem.Ber. 92, 1599 (1959)

2.1. Darstellung von N-Dialkylaminomethyl-formamiden.

Während die Synthese verschiedener N-substituierter Amino=methyl-amide (1) auf dem Wege der Mannich-Kondensation schon lange bekannt ist [6)8)], ist die gleiche Reaktion mit dem einfachsten Säureamid, dem Formamid, anscheinend bisher nicht untersucht worden. In analoger Weise zur Darstellung von Verbindungen des Typs (1) erhielt ich N-Dialkylaminomethyl-form=amide (α-aminomethylierte Formamide) (4), wenn äquimolare Mengen Formamid, sekundäres Amin und Formaldehydlösung bzw.



4

Paraformaldehyd einige Zeit miteinander reagierten. Das Reaktionsprodukt (4) wurde durch Destillation oder Kristallisation vom Reaktionsgemisch abgetrennt.

Bei Anwendung fester Amine ist Lösungsmittelzusatz angebracht.

In Abhängigkeit von der Aminkomponente sind die erhaltenen Formamid-Derivate im Feinvakuum destillierbare, farblose Öle oder feinkristalline, farblose Festsubstanzen.

---

8) A. Einhorn, Liebigs Ann.Chem. 361, 113 (1908)

Die IR-Spektren dieser Substanzen sollten neben den CH-Schwingungsbanden die Säureamidbanden I - III und die NH-Valenzschwingungsbande deutlich erkennen lassen.

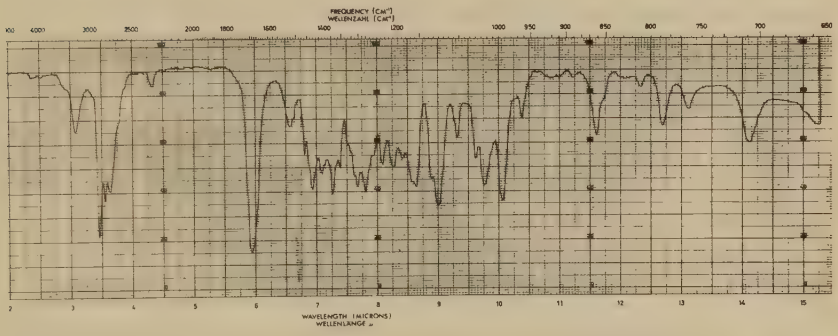


Abb. 1: IR-Spektrum von N-Piperidinomethyl-formamid (4e) als Film

Abbildung 1 zeigt als Beispiel für diese Substanzen das Spektrum des N-Piperidinomethyl-formamids (4e). Bei 3250 cm^{-1} (3,07 µ) liegt die NH-Valenzschwingungsbande, während die Amidbande I bei 1685 cm^{-1} (5,95 µ) liegt. Amidbande II und III lassen sich bei 1525 cm^{-1} (6,55 µ) bzw. 1280 cm^{-1} (7,82 µ) erkennen.

Abbildung 2 zeigt das NMR-Spektrum des Dimethylaminomethyl-formamids (4a).

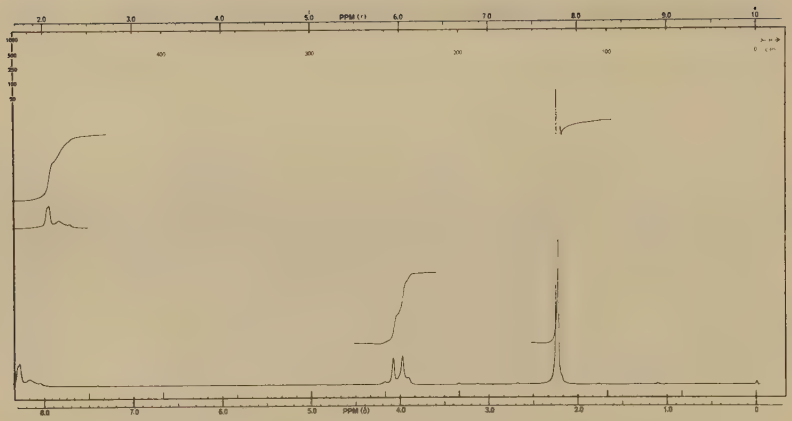
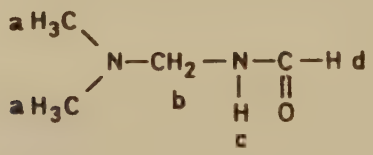


Abb.: 2: NMR-Spektrum des N-Dimethylaminomethyl-formamids (4a) mit TMS als innerer Standard



Die Signale wurden wie folgt zugeordnet:

δ = 2,23 ppm	ein Singulett der Protonen a	Intensität 6
δ = 4,oo ppm	das Signal der Protonen b	Intensität 2
δ = 8,1o ppm	das Signal des Protons c	Intensität 1
δ = 8,27 ppm	das Signal des Protons d	Intensität 1

PIETTE et al.[9] konnten beim Formamid zeigen, daß die Drehbarkeit der Formylgruppe um die C-N-Bindung behindert ist, und daß Rotationsisomere auftreten. Die beiden Protonen der Methylengruppe scheinen also nicht gleichwertig zu sein und somit zu einer Aufspaltung des Signals für die Methylengruppe zu führen. Dieses aufgespaltene Signal sollte aber, wenn es sich tatsächlich um Rotationsisomere handelt, bei höheren Temperaturen in ein breites Signal zusammenfallen. Aus diesem Grunde habe ich das N-Piperidinomethyl-formamid (4e) bei verschiedenen Temperaturen aufgenommen.

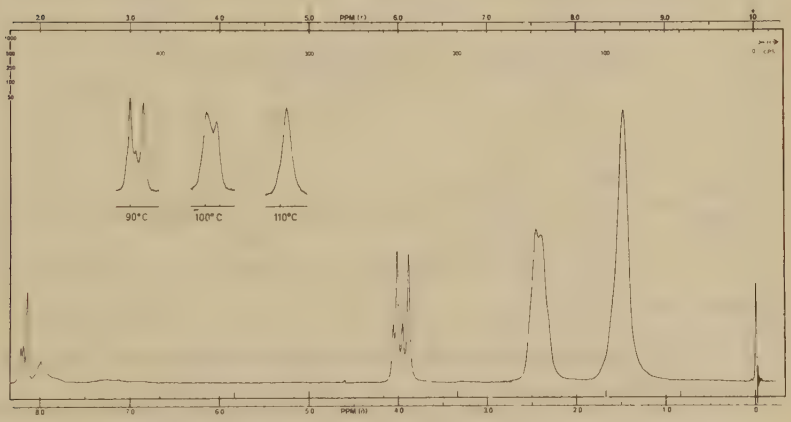
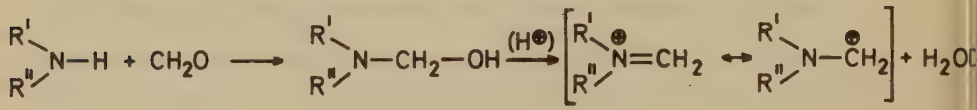


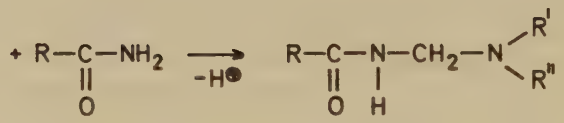
Abb. 3: NMR-Spektrum von N-Piperidino-methyl-formamid (4e) in CCl_4 und TMS als innerer Standard bei 40°C mit den Signalen für die Methylengruppe bei den angegebenen Temperaturen.

9) L.H. Piette, J.D. Ray, u. R.A. Ogg, J. molecular Spectroscopy 2, 66 (1958)

Die Reaktion verläuft nach Art einer Mannich-Kondensation. Danach vereinigt sich der Formaldehyd zunächst mit dem Amin unter Bildung eines Hydroxymethylamins (5), welches nach Aufnahme eines Protons Wasser abspaltet und in ein mesomeres Carbenium-Immonium-Ion (6) übergeht.



5 6



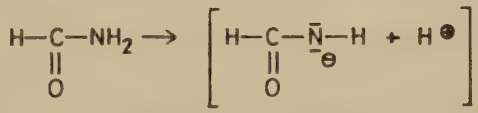
1

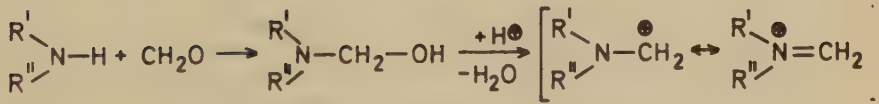
Dieses Ion, das als das eigentliche Agens in der Mannich-Kondensation anzusehen ist, methyliert in elektrophiler Substitutionsreaktion geeignete nucleophile Kondensationspartner[10]. Das für den Ablauf der Reaktion notwendige Wasserstoffion scheint bei der nicht säurekatalysierten Kondensation von Formamid, Formaldehyd und Amin aus dem Formamid zu kommen, das aufgrund des Elektronenzugs der Carbonylgruppe über stark acide H-Atome verfügt.

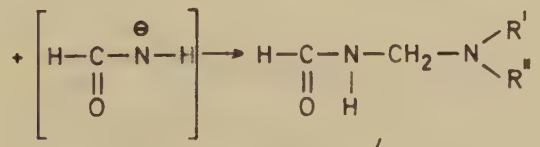
---

10) H. Hellmann und G. Opitz, Angew. Chemie 68, 265 (1956)

Man kann demnach für die Kondensation folgenden Mechanismus annehmen:

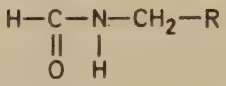


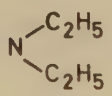
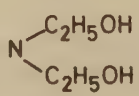
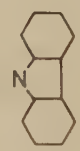




4

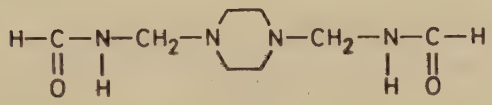
Eine Zusammenstellung der auf diese Weise erhaltenen Substanzen mit ihren wesentlichen Daten findet sich in der folgenden Tabelle:



Bez.	R	Kp(°C/Torr)	Brechzahl	Fp(°C)
4a				64
4b		78-82/0,1	n_D^{21} 1,4611	
4c		115/14	n_D^{21} 1,4983	
4d		102,5/0,05	n_D^{20} 1,4940	
4e		100-105/0,05	n_D^{22} 1,4990	
4f		135-140/1,0	n_D^{22} 1,4951	
4g				106

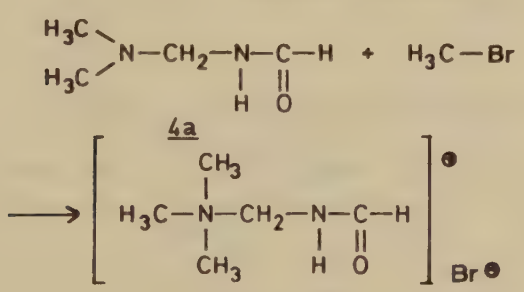
Tab. 1: N-Dialkylaminomethyl-formamide (4a - 4g)

Mit Piperazin als bifunktioneller Aminkomponente erhielt ich das zweifach formamidomethylierte Derivat (7) mit einem Schmelzpunkt von 173-175° (Zers.) in einer Ausbeute von 57 %.



7

Durch Umsetzung von N-Dimethylaminomethyl-formamid (4a) mit Methylbromid bei -20° C in Aether konnte ich das entsprechende quartäre Ammoniumsalz (8) in einer Ausbeute von 82 % d.Th. mit einem Schmelzpunkt von 145° C darstellen.

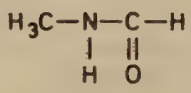


4a

8

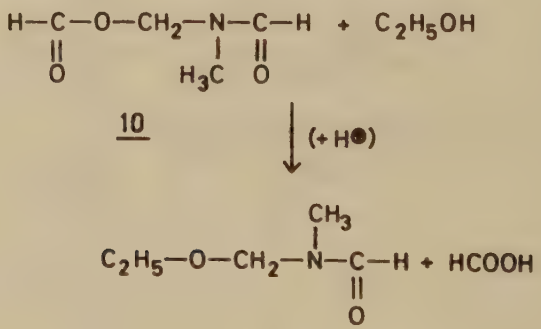
2.2. Darstellung von N-Dialkylaminomethyl-methylformamiden.

Eine weitere Variation erlaubte die Verwendung von N-Methylformamid (9) als NH-acider Komponente der Mannich-Reaktion.



9

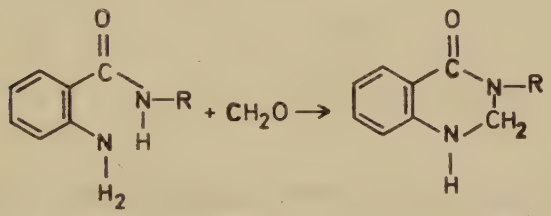
ROSS und Mitarbeiter[11] haben die Umsetzung von N-Formyloxymethyl-N-methylformamid (10) mit Carbonsäuren, Alkoholen, einem Mercaptan, ß-Naphthol, Anisol, Phenol und Thioharnstoff studiert und gelangten dabei zu den entsprechenden Derivaten des N-Methylformamids, z.B.



10 11

11) S.D. Ross, M. Finkelstein u. R.C. Petersen, J. org. Chemistry 31, 133 (1966)

Nach EINHORN[6] blieben Versuche, die zu den Methylolverbindungen von N-alkylierten Säureamiden führen sollten, ergebnislos. Es war z.B. nicht möglich, aus Benzaethylamid und Formaldehyd das N-Methylol-benzaethylamid darzustellen. Versuche von FRANKEL-CONRAT und OLCOTT[1], sekundäre Amide mit Formaldehyd und Aminen zu kondensieren, blieben ebenfalls ohne Erfolg. Nach Untersuchungen von FELDMANN und WAGNER[12] reagierten am Stickstoff monosubstituierte Carbonamide nur dann, wenn wie im Falle der Anthranilsäureamide (12) ein Ringschluß möglich war.

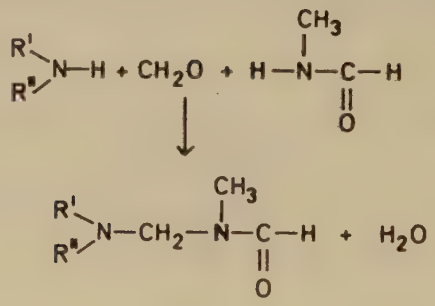


12

Da aber andererseits Caprolactam mit Formaldehyd und Dimethyl- bzw. Diaethyl-amin reagiert [13][14], sollte es möglich sein, N-Methylformamid (9) unter den gleichen Bedingungen wie Formamid mit Formaldehyd und Aminen zu kondensieren. Unter Verwendung von Dimethyl-, Diaethylamin

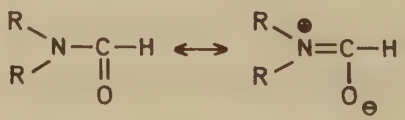
12) J.R. Feldmann u. E.C. Wagner, J. org. Chemistry, 7, 31 (1942
13) H. Hellmann u. G. Opitz, α-Aminoalkylierung, Verlag Chemie, Weinheim, 1960
14) H.R. Meyer, Kunststoffe-Plastics 3, 160 (1956) ref.: C.A. 52, 11761 (1958)

und Piperidin gelang mir die α-Aminoalkylierung des N-Me= thylformamids.



13

Wie schon am Spektrum des N-Piperidinomethyl-formamid (Abb. 3) gezeigt wurde, geben Alkylgruppen am Amidstickstoff verschiedene Signale, die jedoch bei höheren Temperaturen zusammenfallen. Noch deutlicher sollte diese Erscheinung bei Dialkylformamiden zu erkennen sein und einen Hinweis auf Rotationsisomere geben.



Durch die infolge der Mesomerie eingeschränkte freie Drehbarkeit um die Kohlenstoff-Stickstoffbindung zeigen die beiden Alkylgruppen in cis- und trans-Stellung zur Carbonylgruppe eine unterschiedliche chemische Verschiebung und geben zwei getrennte Signale.

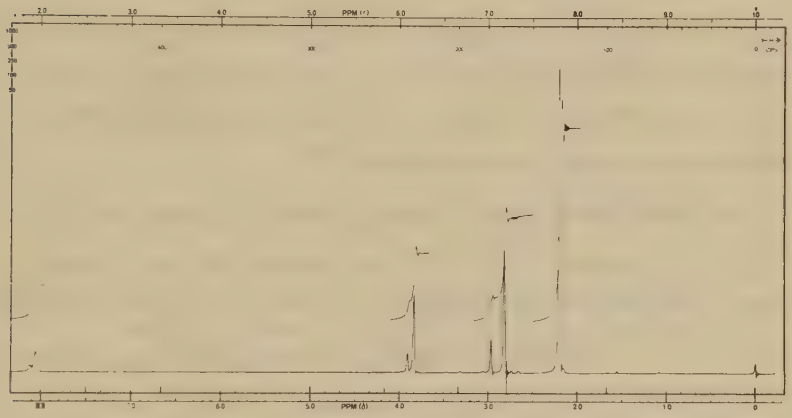
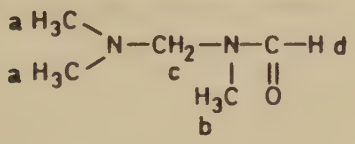


Abb. 4: NMR-Spektrum des N-Dimethylaminomethyl-N-methylformamid (13a) in CCl_4 und TMS als innerer Standard bei 40°C.



Das Spektrum zeigt ein Singulett für die Protonen a bei δ = 2,21 ppm und jeweils zwei Signale bei δ = 2,91 ppm und δ = 2,99 ppm für die Protonen b, bei δ = 3,83 ppm und δ = 3,9o ppm für die Protonen c und bei δ = 8,o8 ppm und δ = 8,11 ppm für das Proton d.

Bei derartigen unsymmetrischen Dialkylamiden wird die Anordnung der Alkylgruppen durch sterische Effekte bestimmt. In Dialkylformamiden steht die größere Gruppe bevorzugt in Transstellung zur Carbonylgruppe [15].

Die beiden Singuletts mit der größeren Intensität bei δ = 2,91 ppm und δ = 3,83 ppm könnte man der Transform , die mit der geringeren Intensität bei δ = 2,99 ppm und δ = 3,9o ppm der Cisform, zuordnen. Da hier die Signale für die Methylprotonen der beiden Isomeren deutlich getrennt sind, wurde aus deren Intensitätsverhältnis die ungefähre Zusammensetzung des Isomerengemisches mit 1 : 4 geschätzt.

Wird dieses Spektrum bei höheren Temperaturen aufgenommen, so fallen diese Signale aufgrund der beschleunigten Rotation zu jeweils einem breiten Signal zusammen.

---

15) H. Suhr, Anwendungen der Kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1965, S. 128

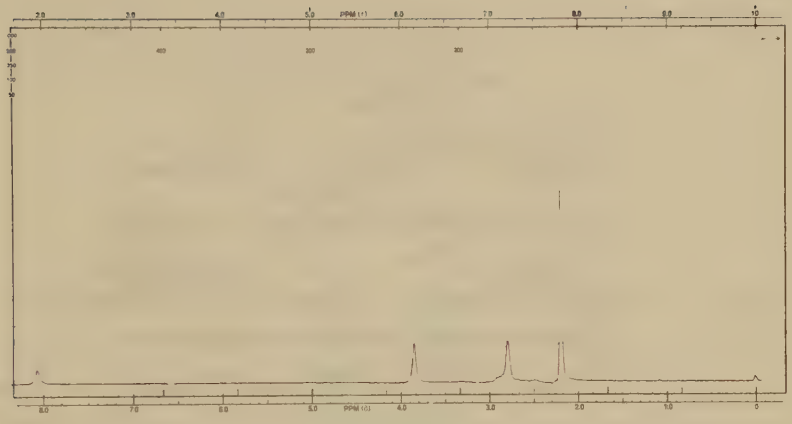
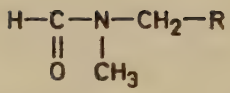


Abb. 5: NMR-Spektrum des N-Dimethylamino-methyl-N-methylformamids (13a) in $(CD_3)_2SO$ und TMS als innerer Standard bei 110°C.

Eine Zusammenfassung der so hergestellten Substanzen befindet sich in der folgenden Tabelle:



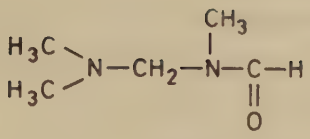
Bez.	R	Kp (°C/Torr)	Brechzahl
13a		78 12	n_D^{20} 1,4490
13b		33-34 0,01	n_D^{20} 1,4518
13c		72-75 0,1	n_D^{20} 1,4835

Tab. 2: N-Dialkylaminomethyl-N-methylformamide (13a-13c)

Ein Patent der VEB-Leuna-Werke "Walter Ulbricht" [16] war mir zu dieser Zeit noch nicht bekannt. FEDTKE und LAUTENBACH beschreiben darin basisch substituierte Formamidderivate. Sie erwärmen N-Methylformamid, wäßrige Formaldehydlösung und methanolische Dimethylaminlösung und kommen zu N-Dimethylaminomethyl-N-methyl-formamid (13a).

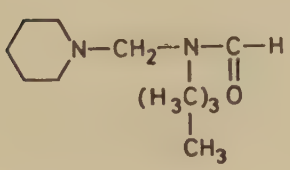
---

16) Dtsch.Patent Nr. 1.19o.oo2, VEB-Leuna-Werke "Walter Ulbricht", ref. in C.A. 62, 16o67 (1965)

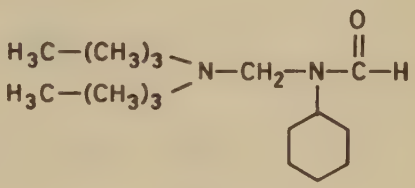


13a

Die angegebenen Eigenschaften stimmen mit denen der von mir dargestellten Substanz überein. Zwei weitere Verbindungen, nämlich N-Piperidinomethyl-N-butyl-formamid (14) und N-Dibutylaminomethyl-N-cyclohexyl-formamid (15) wurden von ihnen synthetisiert.



14

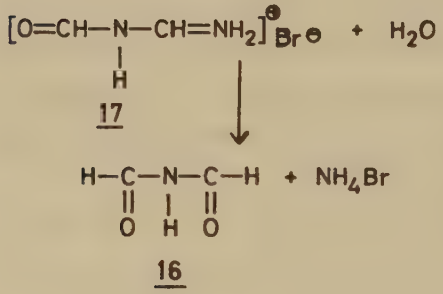


15

Die genannten Substanzen sollen sich durch pharmakologisch interessante und herbizide Eigenschaften auszeichnen.

2.3. Darstellung von N-Dialkylaminomethyl-diformamiden.

Eine weitere Möglichkeit der Variation der Amidkomponente lag in der Verwendung des 1967 von ALLENSTEIN und BEYL [17] beschriebenen Diformamid (16) das diese durch Hydrolyse von N-Formyl-formamidinium-bromid (17)



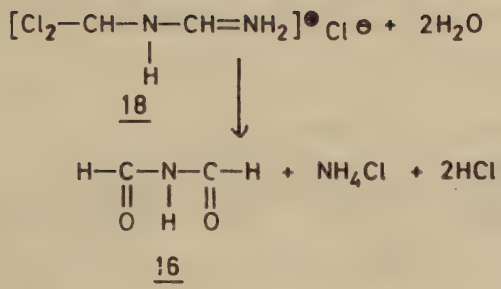
17

16

oder durch Hydrolyse von N-Dichlor-formamidinium-chlorid (18) erhielten.

---

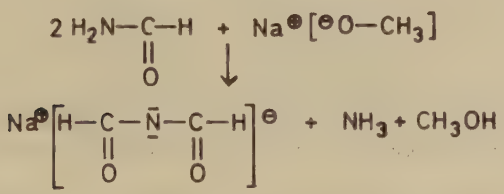
17) E. Allenstein u. V. Beyl, Chem.Ber. 1oo, 3551 (1967)



18

16

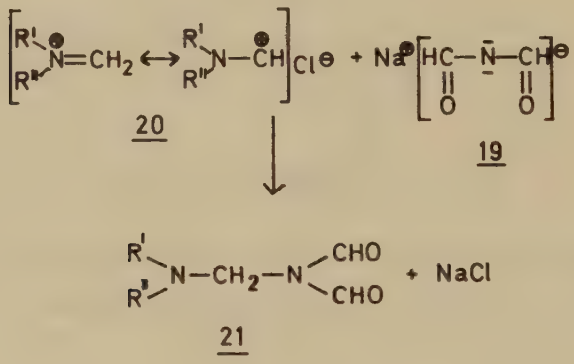
Eine weitere Darstellungsmethode des Natriumsalzes des Diformamids (19) beruht auf Angaben von VON und WAGNER[18])



19

18) I. Von und E.C. Wagner, J. org. Chemistry, 9, 156 (1944)

Die Umsetzung des Natriumsalzes des Diformamids mit den von BÖHME und Mitarbeitern[19] beschriebenen α-halogenierten Aminen (20) sollte zur α-Aminoalkylierung des Diformamids führen.



Diese Substanzen erhielt ich durch Spaltung der entsprechenden Bis-aminomethan-Derivate nach BÖHME[20] mit Acetylchlorid in Aether. Das α-chlorierte Amin wurde mit Hilfe einer Umkehrfritte abgesaugt, in Methylenchlorid suspendiert, mit der errechneten Menge Natriumdiformamid versetzt und die Suspension etwa zwei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde vom ausgefallenen Natriumchlorid

---

19) H. Böhme, E. Mundlos und O.E. Herboth, Chem.Ber. 9o, 2oo3 (1957)

2o) H. Böhme u. K. Hartke, Chem. Ber. 93, 13o5 (196o)

abgetrennt und das Methylenchlorid im Vakuum abgedunstet. Die in Abhängigkeit von der Aminkomponenten mehr oder weniger stark hygroskopischen Kristalle wurden unter Feuchtigkeitsausschluß aus Benzol umkristallisiert.

Die IR-Spektren dieser Substanzen sollten nur eine Carbonylbande im Bereich der Säureamidbande I zeigen. Die Bande für die NH-Valenzschwingung dagegen sollte fehlen. Das unten abgebildete Spektrum des N-Morpholinomethyl-diformamids (21d) zeigt dementsprechend auch nur die Carbonylbande bei 1690 cm^{-1} (5,95 μ).

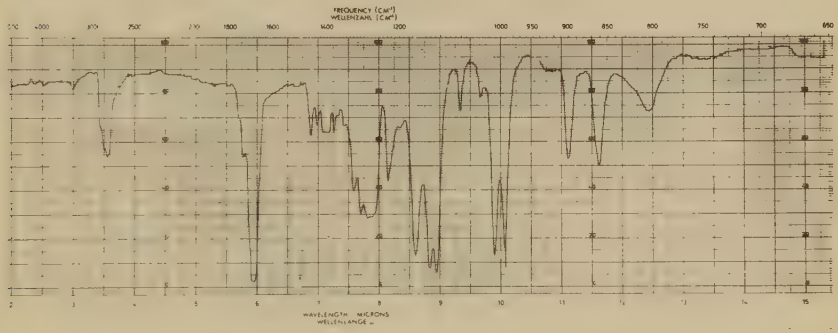


Abb. 6: IR-Spektrum des N-Morpholinomethyl-diformamids (21d) in CH_2Cl_2

Außerdem wurde von (21d) ein NMR-Spektrum aufgenommen.

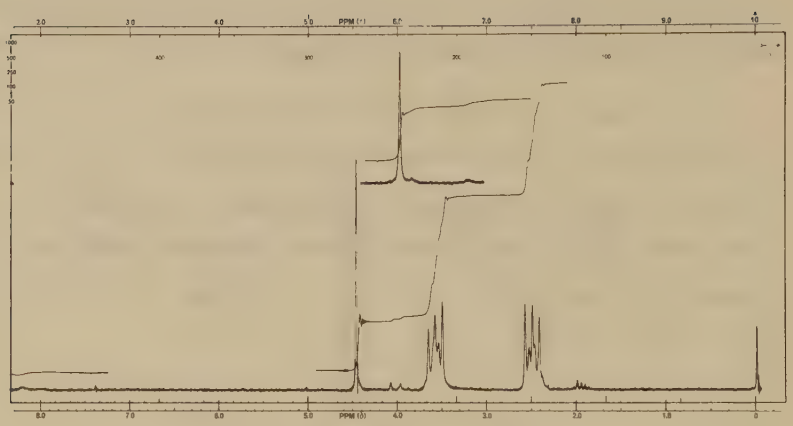
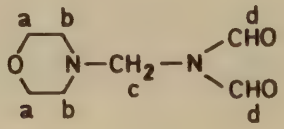


Abb. 7: NMR-Spektrum von N-Morpholinomethyl-diformamid (21d) in CD_3CN und TMS als innerer Standard



Die Signale sind wie folgt zuzuordnen:

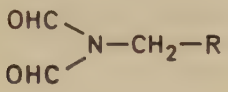
δ = 2,49 ppm das Signal der Protonen b Intensität 4

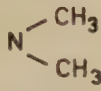
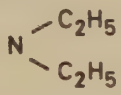
δ = 3,58 ppm das Signal der Protonen a Intensität 4

δ = 4,47 ppm das Singulett der Protonen c Intensität 2

δ = 8,96 ppm das Singulett der Protonen d Intensität 2

Die folgende Tabelle gibt eine Zusammenstellung dieser Substanzen mit den wesentlichen Daten:

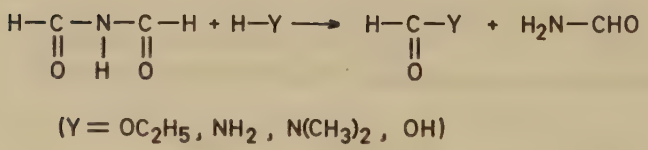


Bez.	R	Kp(°C/Torr	Brechzahl	Fp(°C)
21a		45/0,01	n_D^{25} 1,4662	
21b		55-56/0,01	n_D^{23} 1 4656	
21c				92
21d				95

Tab. 3: N-Dialkylaminomethyl-diformamide (21 a-21d)

Eine Darstellung der N-Dialkylaminomethyl-diformamide durch direkte Kondensation von Amin, Formaldehyd und Diformamid in Analogie zur Darstellung der N-Dialkylaminomethyl-formamide (4) war wegen der Empfindlichkeit des Diformamids gegenüber Wasser, Alkohol und Amin nicht möglich. Hydrolyse,

Alkoholyse und Aminolyse des Diformamids verlaufen bei Raumtemperatur sehr schnell nach folgender Gleichung[15]:

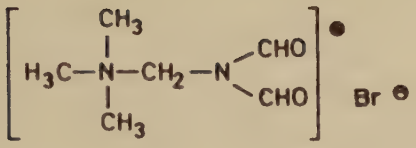


(Y = OC_2H_5, NH_2, $N(CH_3)_2$, OH)

Auch Versuche zur Darstellung von Hydroxymethyl-diformamid aus Diformamid und wäßriger Formaldehydlösung oder Para=formaldehyd in wäßriger oder alkoholischer Lösung unter Zusatz von Alkalisalzen in Analogie zur Darstellung von N-Hydroxymethyl-formamid[6) 21)] führten zu keinem Erfolg. In Analogie zur Darstellung des N-Formylaminomethyl-tri=methylammonium-bromids (8) gelang es mir, durch Umsetzung von N-Diformyl-aminomethyl-dimethylamin mit Methylbromid bei -40° C in Acetonitril/Aether das N-Diformyl-amino=methyl-trimethylammonium-bromid (22) in einer Ausbeute von 91 % d.Th. zu synthetisieren. Die hygroskopische Substanz zeigt einen Schmelzpunkt von 151° C.

---

21) Dtsch. Patent Nr. 1.088.985, Badische Anilin und Soda-Fabrik, ref. in C.A. 55, 25761 d



22

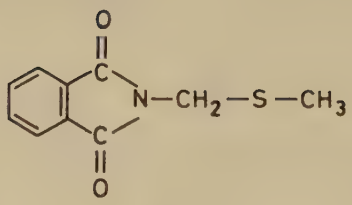
2.4. Darstellung von Formamidomethyl-thioaethern und -sulfone

Neben einer Variation der Amidkomponenten in den zuvor beschriebenen Acylamidomethyl-aminen sollte es auch möglich sein, den Aminrest durch z.B. einen Mercaptoalkylrest zu ersetzen.

Verbindungen des Typs der Acylamidomethyl-thioaether sind in der Literatur bereits beschrieben worden. So synthetisierte SCHNEIDER[22] Phthalimidomethyl-methylsulfid (23) indem er Phthalimido-brommethan mit dem Natriumsalz des Methylmercaptans umsetzte.

---

22) W. Schneider, Liebigs Ann. Chem. 386, 348 (1911)



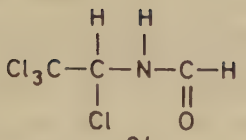
23

A. MÜLLER[23] stellte durch Umsetzung von Phthalimido=brommethan und Benzamidochlormethan mit verschiedenen Mercaptanen die entsprechenden Acylamidomethyl-thioaether dar. Außer den oben erwähnten α-halogenierten Amiden setzte er auch das von FEIST[24] beschriebene 1-Trichlor-2-chlor-formamidomethan (24), das insofern eine Sonderstellung einnimmt, als das aktive Halogen an einem sekundären Kohlenstoff-Atom gebunden ist, ein und erhielt so mit Benzylmercapten und Thiophenol die entsprechenden stabilen Thioaether (25) und (26).

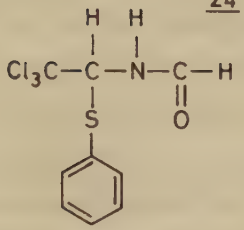
---

23) A. Müller, Dissertation 1961 Marburg

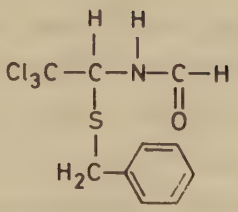
24) F. Feist, Ber. dtsch. chem. Ges. 45,945 (1912



24

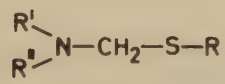


26



25

Entsprechend der von verschiedenen Autoren beschriebenen Darstellung von Aminomethyl-sulfiden (27) nach Art einer



27

Mannich-Kondensation [25)26)27)] sollte dies ein weiterer

---

25) C.M.McLoed u. G.M.Robinson, J.chem.Soc. (London) 119, 147o (1921)

26) G.F. Grillot, H.R. Felton, B.R. Garrett, H. Greenberg, R. Green, R. Clementi u. M. Moskowitz, J.Amer.chem.Soc. 76, 3969 (1945)

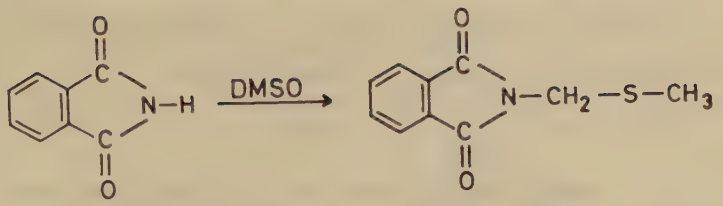
27) G.F. Grillot u. R.E. Schaffrath, J.org.Chemistry 24, 1o35

Weg zur Darstellung von Acylamidomethyl-sulfiden sein. Versuche von A. MÜLLER [23], auf die gleiche Weise Formaldehyd mit Säureamiden oder -imiden und Mercaptanen umzusetzen, führten jedoch zu keinem Erfolg. Das zunächst überraschende Scheitern der Versuche von A. MÜLLER wird verständlich, wenn man die Funktion der Einzelkomponenten bei einer Mannich-Kondensation näher betrachtet. Hierbei wird eine H-acide Substanz mit einer Carbonylverbindung und einer basischen Komponente zur Reaktion gebracht. Wegen der wenig ausgeprägten Nucleophilie der Mercaptane müßte das Amid hier, anders als bei der Darstellung der α-Aminomethylamide, als basische Komponente wirken. Die Acidität des Säureamids ist aber in diesen Fällen offensichtlich so groß, daß es als Aminkomponente nicht in Frage kommt. Allerdings bietet sich hier als Gegenbeispiel die Bildung der Methylen-bis-amide an, bei deren Darstellung Säureamide sowohl als Aminkomponente wie auch als H-acide Komponente reagieren.

1968 hat H.H.OTTO [28] eine bisher nicht bekannte Reaktion des Dimethylsulfoxids mit einigen cyclischen Imiden und Thioimiden beschrieben, bei der in einstufiger Reaktion N-Methylmercaptomethyl-Verbindungen entstehen. OTTO erhitzte Phthalimid in handelsüblichem Dimethylsulfoxid und erhielt in guter Ausbeute N-Methylmercaptomethylphthalimid (28).

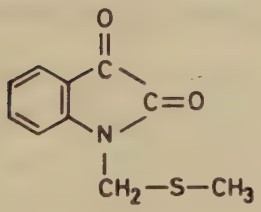
---

28) H.H. Otto, Pharm. Zentralhalle Deutschland, 1o7, 444 (1966)

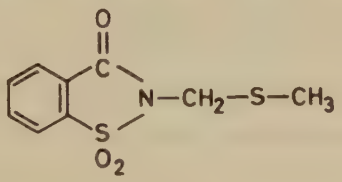


28

Dabei ist der Ausschluß von Feuchtigkeit und der Zusatz von wasserabspaltenden Mitteln im Gegensatz zu den bisher bekannten Reaktionen des Dimethylsulfoxids nicht erforderlich. Bei der Darstellung der entsprechenden Derivate des Isatins (29) und des Saccharins (30) war jedoch eine Mischung von DMSO/Eisessig im Verhältnis 2:1 zur Erzielung besserer Ausbeuten angebracht.

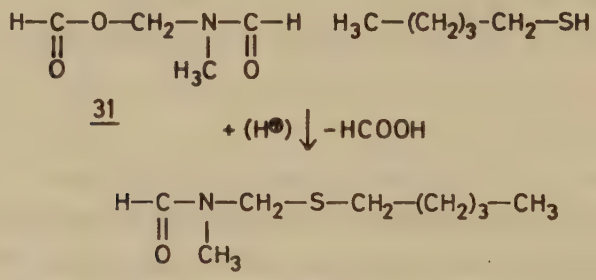


29



30

ROSS und Mitarbeiter [11] stellten ausgehend von N-For=myloxymethyl-N-methylformamid (31) den entsprechenden Thioaether des n-Amylmercaptans dar (32).



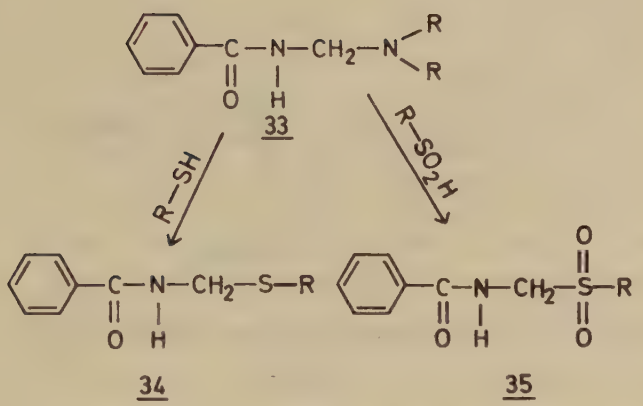
31

32

HELLMANN und HAAS [29] gelangten über die tertiären Mannich-Basen des Benzamids (33) und Mercaptanen unter katalytischem Einfluß von tertiärem Amin zu den Benzamidomethylsulfiden (34). Bei der Einwirkung von Sulfinsäuren wurden entsprechend Sulfone (35) gewonnen.

---

29) H. Hellmann u. G. Haas, Chem.Ber. 90, 444 (1957)



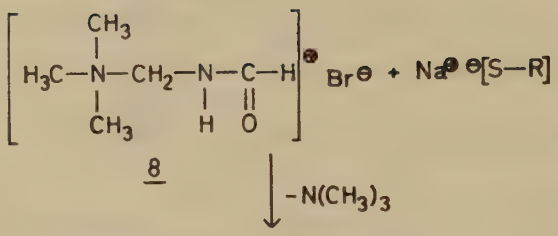
33

34

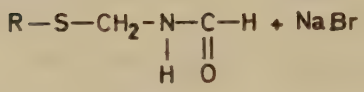
35

2.4.1. Umsetzung von N-Formylaminomethyl-trimethyl=ammoniumbromid mit Mercaptiden.

Auf diesem Wege versuchte ich, die meines Wissens noch nicht bekannten Derivate des Formamids darzustellen. Da die oben beschriebenen Reaktionen einen größeren Zeitaufwand erfordern und dadurch nur mit Schwierigkeiten unter Kontrolle zu halten sind, führte ich die gleiche Umsetzung mit den Ammoniumsalzen der entsprechenden Mannich-Basen und dem Natriumsalz verschiedener Mercaptane durch. Diese nucleophile Substitution sollte schneller vonstatten gehen, da der Angriffspunkt im Molekül schon vorgegeben ist.

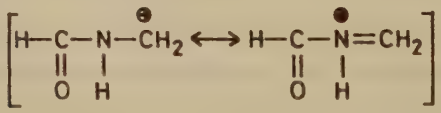


8



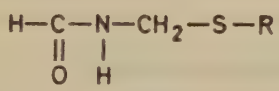
36

Das aus N-Dimethylaminomethyl-formamid und Methylbromid leicht erhältliche Formamidomethyl-trimethylammoniumbromid (8) enthält ein Kation, das nach Abspaltung von Trimethylamin ein mesomeres Formamidomethylcarbenium-Ion (37) hinterläßt, das bei Substitution durch das Mercaptid-Anion offensichtlich eine wesentliche Rolle spielt.



37

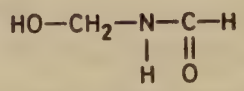
Es erwies sich als zweckmäßig, die Umsetzungen bei Feuchtigkeitsausschluß unter Stickstoff zum Schutze der gegen Oxydation empfindlichen Mercaptane durchzuführen. N-Formamidomethyl-trimethylammonium-bromid (8) sollte die günstigste Ausgangssubstanz sein, da in diesem Falle das freiwerdende Trimethylamin in einfacher Weise in einer Vorlage aufzufangen ist. Zu diesem Zweck verband ich den Rückflußkühler auf dem Dreihalskolben, in dem die Umsetzung durchgeführt wurde, mit einem Dreiweghahn, dessen beide Ausgangsenden zu einer Kapillaren ausgezogen waren, die in die mit Säure beschickte Vorlagen tauchten. Auf diese Weise brauchte ich immer nur einen Teil der berechneten Säuremenge vorzulegen und konnte so durch Titration den Verlauf der Reaktion verfolgen. Eine Zusammenstellung der auf diesem Wege dargestellten Substanzen befindet sich in der folgenden Tabelle:



Bez.	R	Kp (°C/Torr)	Brechz.
36a	CH_3	64-65/0,01	n_D^{20} 1,5528
36b	C_2H_5	74-76/0,05	n_D^{23} 1,5175
36c		105-107/0,01	

Tab. 4: Formylaminomethyl-thioäther (36a - 36c)

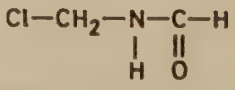
Versuche durch Kondensation von N-Hydroxymethyl-formamid (38)[6) 30)] mit Mercaptanen zu Formamidomethyl-thioaethern zu gelangen, schlugen fehl, Ein Ergebnis, das den Untersuchungen von FRÄNKEL-CONRAT und OLCOTT [1)] entspricht,



38

denen es nicht gelungen ist, Amidomethylolverbindungen mit Aminen zu kondensieren.

Auch Umsetzungen von N-Chlormethyl-formamid (39) [31)] mit Mercaptanen oder Mercaptiden hatten keinen Erfolg.



39

---

30) Dtsch.Patent Nr. 1.088.985 (1960), Badische Anilin und Soda Fabrik, ref.: C.A. 55, 25761 d

31) D. Schünemann, Dissertation Marburg

Ein weiterer Weg zur Darstellung von N-Formamidomethyl-thioaethern (36) wäre die Kondensation von Hydroxymethyl-sulfiden mit Formamid gewesen. Versuche mit dem schon bekannten Hydroxymethyl-phenyl- oder Hydroxymethyl-benzyl-sulfiden [32] und den von mir zu diesem Zwecke dargestellten Hydroxymethylaethyl- (40) und Hydroxymethyl-n-propyl-sulfid (42) blieben aber erfolglos.

$C_2H_5—S—CH_2—OH$ (40) $H_3C—(CH_2)_2—S—CH_2—OH$ (42)

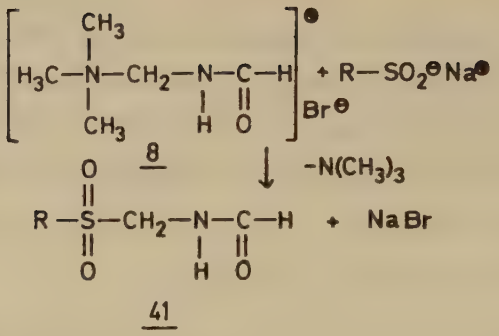
2.4.2. Umsetzung von N-Formylaminomethyl-trimethyl-ammoniumbromid mit Sulfinaten.

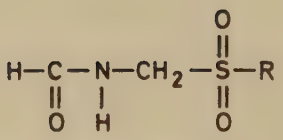
Setzte ich bei der oben beschriebenen Reaktion zwischen Formamidomethyl-trimethylammonium-bromid (8) und Mercaptiden anstatt der Mercaptide Natriumsalze von Sulfinsäuren ein, so erhielt ich die entsprechenden Sulfone (41).

Es gelang mir auf diesem Wege N-Äthylsulfonylmethyl-formamid (41a) mit einem Schmelzpunkt von 59°C und N-Phenylsulfonylmethylformamid (41b) mit einem Schmelzpunkt von 103° C darzustellen.

---

32) H. Böhme und H.P. Teltz, Liebigs Ann.Chem. 620, 1-4 (1959)

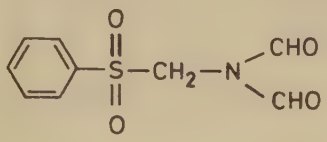




Bez.	R	Fp(°C)
41a	C_2H_5	59
41b		103

Tab. 5: N-Alkyl(Aryl)sulfonylmethyl-formamide

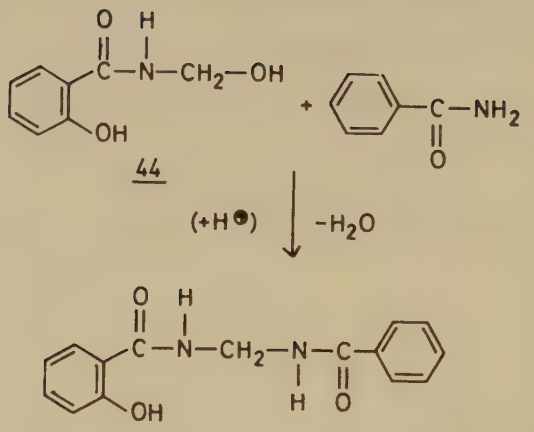
Bei Verwendung von N-Diformylaminomethyl-trimethyl-ammoniumbromid (22) entstand mit Natriumbenzolsulfinat entsprechend der obigen Reaktionsgleichung das N-Phenylsulfonylmethyl-diformamid (43) mit einem Schmelzpunkt von 118°C.



43

2.5. Darstellung von unsymmetrischen Methylen-bis-amiden

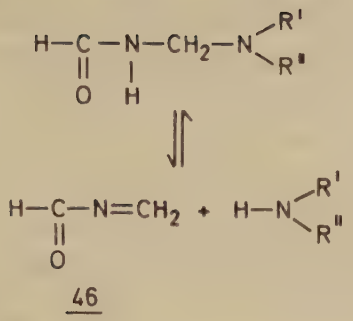
Die Methylolverbindungen primärer Carbonamide können, wie EINHORN [6] zeigte, in saurer Lösung mit anderen Carbonsäuremiden kondensiert werden. So entsteht z.B. aus N-Hydroxymethyl-salicylamid (44) mit Benzamid in alkoholischer Salzsäure Benzoylamino-methyl-salicylamid (45):



44

45

Für Kondensationen nach einem Eliminierungs-Additionsmechanismus aber sind die Dialkylaminomethyl-formamide (4) gut geeignet, die am Amidstickstoff noch ein Wasserstoffatom besitzen, das die Abspaltung von skundärem Amin unter Bildung eines additionsfähigen Methylamids (46) gestattet:



46

Dadurch lassen sich Verbindungen herstellen, die sonst nur noch nach der von BÖHME [7] beschriebenen Umsetzung von N-Halogenmethyl-carbonamiden mit den Natriumverbindungen H-acider Substanzen zugänglich sind.

Die o.a. Eliminierungs-Additions-Reaktion sollte umso leichter vonstatten gehen, je schneller das gebildete Amin aus dem Gleichgewicht entfernt wird. Tatsächlich reagieren die N-Dialkylaminomethyl-amide umso besser, je niedriger der Siedepunkt des bei der Kondensation entweichenden sekundären Amins ist.

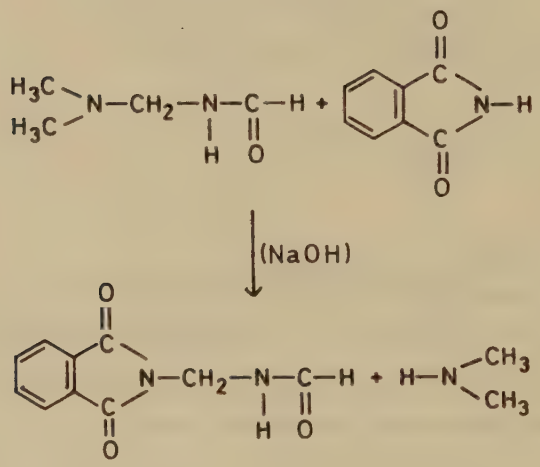
Bisher wurden nur die Mannich-Basen des Benzamids und des Phthalimids auf ihre Fähigkeit zur Amidomethylierung geprüft [33].

Durch Umsetzung von N-Dimethylaminomethyl-formamid (4a) und Phthalimid in siedendem Benzol erhielt ich unter

---

33) H. Hellmann, Angew.Chemie 69, 463 (1957)

Zusatz von geringen Mengen gepulvertem Natriumhydroxid und unter Durchleiten von Stickstoff das Formylaminomethyl-phthalimid (47) in etwa 40-proz. Ausbeute.



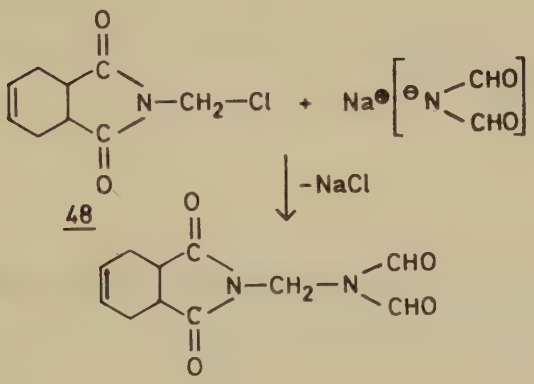
47

Die Entwicklung des freiwerdenden Dimethylamins und der damit verbundenen Reaktionsverlauf ließ sich wiederum durch Titration vorgelegter Salzsäure kontrollieren.

In weitaus besserer Ausbeute war Formylaminomethyl-phthalimid zu isolieren, wenn ich N-Formylaminomethyl-trimethyl-ammonium-bromid (8) und Phthalimid-Kalium miteinander reagieren ließ.

Die oben erwähnte Umsetzung von N-Halogen-methylcar= bonamiden mit den Natriumverbindungen H-acider Substanzen

nach BÖHME machte ich mir bei der Darstellung von N- Diformyl-amino-methyl -cyclohexen-(1)-dicarboximid-(3,4) (49) zu Nutzen. Eine Suspension von N-Chlormethyl-cyclo= hexen-(1)-dicarboximid-(3,4) (48) [34] und Natrium-diform= amid (19) in Acetonitril wurde zwei Stunden lang am Rück- fluß erwärmt. Anschließend wurde vom ausgefallenen Natrium- chlorid abfiltriert und das N-Diformylaminomethyl-cyclo= hexen-(1)-dicarboximid-(3,4) (49) in einer Ausbeute von 88 % d.Th. isoliert.



34) H. Böhme u. G. Seitz, Arch.Pharmaz. 299, 695 (1966)

2.6. Darstellung von Isocyaniden aus Formamidderivaten durch Wasserabspaltung.

Unter den vielen bekannten Bildungsweisen von Isonitrilen [35] blieben die vor rund hundert Jahren entdeckten klassischen Synthesen nach GAUTIER [36a-c] und HOFMANN [37)38] bis vor kurzem der einzige präparative Zugang in diese Verbindungsklasse. GAUTIER stellte erstmals Isonitrile dar, indem er Silbercyanid mit Alkyljodiden reagieren ließ:

$$R\text{-}J + [AgCN] \longrightarrow [R\text{-}NC \cdot Ag\text{-}J] \xrightarrow{KCN} R\text{-}N{\equiv}C$$

HOFMANN setzte primäre Amine mit Chloroform in Gegenwart von äthanolischer Kalilauge um:

---

35) I. Ugi, U. Fetzer, U. Eholzer, H. Knupfer u. K. Offermann, Angew.Chem. 77, 492 (1965)

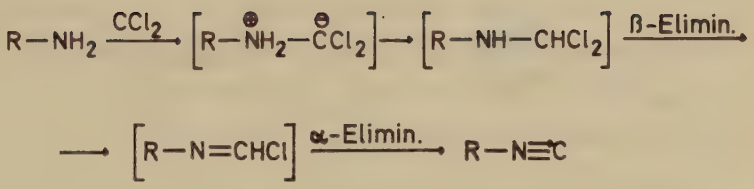
36a) A. Gautier, Liebigs Ann.Chem. 142, 289 (1897)

36b) A. Gautier, Liebigs Ann.Chem. 146, 119 (1868)

36c) A. Gautier, Liebigs Ann.Chem. 149, 29 (1869)

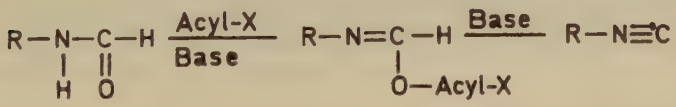
37) A.W. Hofmann, Liebigs. Ann.Chem. 144, 114 (1867)

38) A.W. Hofmann, Liebigs Ann.Chem. 146, 107 (1868)



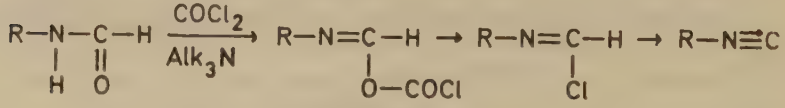
Aber schon GAUTIER äußerte den Gedanken, daß Isonitrile auf Grund ihrer Verseifbarkeit als Ameisensäure-Derivate primärer Amine aufzufassen seien; es sollte daher möglich sein, sie durch Wasserabspaltung aus den Formiaten primärer Amine darzustellen.

HAGEDORN und TÖNJES [39] gelang erstmalig eine solche Wasserabspaltung mit Benzolsulfochlorid im Zusammenhang mit der Konstituttionsaufklärung des Xanthocillins. UGI und MEYR [4o)41] beschreiben sodann eine Wasserabspaltung mit Hilfe von Phosphorhalogeniden oder Thionylchlorid in Gegenwart von Basen:



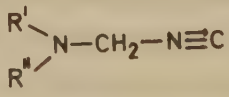
39) I. Hagedorn u. H. Tönjes, Pharmazie 12, 567 (1957)
4o) I. Ugi u. R. Meyr, Chem.Ber. 93, 239 (196o)
41) I. Ugi u. R. Meyr, Angew.Chem. 7o, 7o2 (1958)

UGI et al. [42] berichteten später über die Verwendung von Phosgen als Wasserabspaltungsmittel in Kombination mit Trimethyl- bzw. Triaethylamin:



2.6.1. Versuch der Darstellung von α-Aminomethyl-isocyaniden

Mit Hilfe dieser Methode hoffte ich, ausgehend von den von mir dargestellten N-Aminomethyl-formamiden (4), die bislang unbekannten α-Aminomethyl-isocyanide (50) zu gewinnen.



50

---

42) I. Ugi, W. Betz, U. Fetzer u. K. Offermann, Chem.Ber. 94, 2814 (1961)

Die Wasserabspaltung gelang mit Phosphoroxidchlorid oder auch Phosgen und Triaethylamin als Base in siedendem Methylenchlorid [43]. Anschließend wurde mit Natriumkarbonatlösung alkalisiert, und aus der organischen Phase wurden je nach Ausgangsmaterial destillierbare, farblose Flüssigkeiten mit aminartigem Geruch, der nur schwach an den charakteristischen Isonitrilgeruch erinnerte, oder kristalline Substanzen isoliert.

Die Ergebnisse der Elementaranalyse stimmten mit den berechneten Werten überein, die IR-Spektren zeigten jedoch eine Bande im Bereich von 2225 - 2250 cm^{-1} (4,45 - 4,5 µ), die im Vergleich zu den Angaben anderer Autoren [44][40][45] zu höheren Frequenzen verschoben ist. (Abb.8).

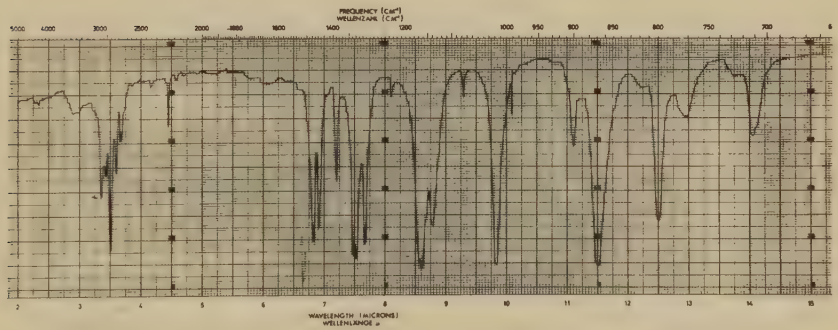


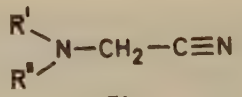
Abb.8: IR-Spektrum von N,N'-Bis-cyanomethyl-piperazin (KBr-Preßling)

43) H. Bredereck, B. Fröhlisch u. K. Walz, Liebigs Ann. Chem. 686, 92 (1965)

44) J. Bellamy: Ultrarot Spektren und chem.Konstitution, Steinkopf-Verlag, 2. Auflage

45) R. Neidlein, Arch. Pharmaz. 297, 589 (1964)

Abb. 8 zeigt als Beispiel das IR-Spektrum des durch Wasserabspaltung aus N,N'-Bis-formylamino-methyl-piperazin (7) erhaltenen Reaktionsprodukts, das bei 2250 cm^{-1} (4,45 µ) absorbiert. Da die Banden der IR-Spektren von auf diesem Wege dargestellten Derivaten verschiedener Amine nicht nur nach höheren Frequenzen verschoben waren, sondern auch gleichzeitig im Bereich der für Nitrile zu erwartenden lagen, vermutete ich, daß bei der durchgeführten Wasserabspaltung nicht die entsprechenden Isonitrile, sondern die Nitrile entstanden waren. Auch blieben Umsetzungen mit Carbonylverbindungen, Aminen und Stickstoffwasserstoffsäure, die zu 1,5-disubstituierten Tetrazolen führen sollten [46] erfolglos. Ein Vergleich der erhaltenen Substanzen mit den entsprechenden Nitrilen (51) bestätigte dann diese Vermutung.



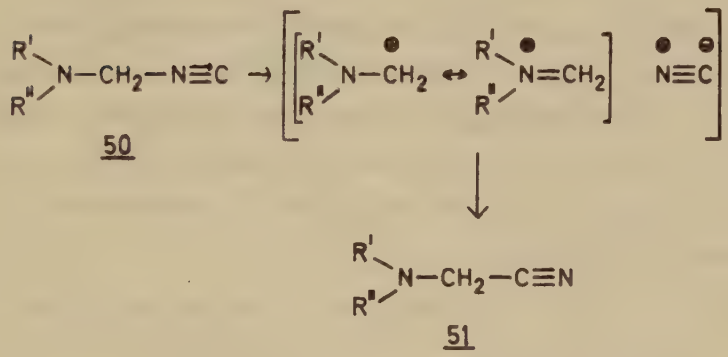
51

Nach Böhme [17] liegen α-halogenierte Amine weitgehend als mesomeriestabilisierte Carbenium-Immonium-Salze vor. Bei der chemischen Ähnlichkeit der Pseudohalogenide mit

---

46) I. Ugi u. C. Steinbrückner, Chem.Ber. 94, 734 (1961)

den Halogeniden sollte diese Stabilisierung auch bei der von mir durchgeführten Wasserabspaltung aus α-aminome= thylierten Formamiden mit Säurechloriden, verbunden mit gleichzeitiger Isomerisierung zu den entsprechenden Ni- trilen führen.

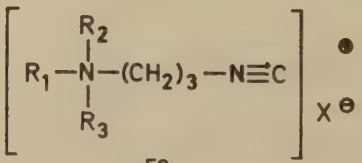


Unter Beteiligung des freien Elektronenpaares am basischen Stickstoff sollte also intermediär ein Carbonium-Immonium-Ion entstanden sein, das sich unter Umlagerung der Isonitrilgruppe (50) zum Nitril (51) stabilisiert.[47)]

47) J. Casanova jr., N.D. Werner u. R.E. Schuster, J.org. Chemistry, 31, 3473 (1966)

2.6.2. Darstellung von Isocyanomethyl-trimethylammonium-bromid und Isocyanomethyläthylsulfid.

Wenn diese Vermutung zutrifft, dann sollte es möglich sein, aus Substanzen, bei denen das freie Elektronenpaar des in α-Stellung stehenden Stickstoffs ganz oder teilweise anderweitig beansprucht wird, die entsprechenden Isonitrile herzustellen. Für diese Versuche boten sich N-Formylamino-methyl-trimethylammonium-bromid (8) und N-Äthylmercaptomethyl-formamid (36b) an. In einer belgischen Patentanmeldung [48] beschreiben U. EHOLZER, I. UGI und I. HAMMANN die Darstellung von quartären Ammoniumsalzen(52), die die Isonitrilgruppe als funktionelle Gruppe enthalten.



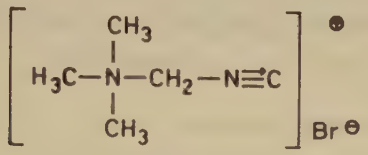
52

Diese gegen Insekten, Milben, phythopathogene Pilze und Bakterien wirksamen Substanzen wurden von den Autoren nur als rotbraune, viskose Öle erhalten und

48) Farbenfabriken Bayer AG, Patentanmeldung v.26.1o.1965

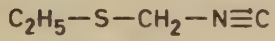
konnten nicht ohne Zersetzung destilliert werden, so daß die Isonitrilgruppe nur anhand von IR-Spektren identifiziert werden konnte.

Auch bei den von mir durchgeführten Versuchen, gelang es nicht, Isocyanomethyl-trimethylammonium-bromid (53)



53

in reiner Form darzustellen. Das braune, viskose Öl zeigte aber im IR-Spektrum bei 2150 cm^{-1} (4,65 /u) eine der Isonitrilgruppe entsprechende Bande. Eine Wasserabspaltung aus N-Äthylmercaptomethyl-formamid (36b) sollte unter den gleichen Bedingungen zum Isocyanomethyl-äthyl-sulfid (66) führen. Entsprechende Versuche erbrachten ein Rohprodukt,



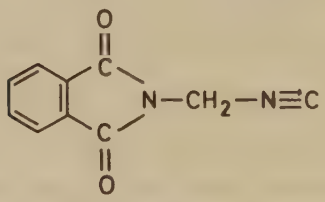
60

das zwar die Isonitrilbande im IR-Spektrum bei 2130 cm^{-1}

(4,69 u) zeigte, das sich aber nicht unzersetzt destillieren ließ. Früheren Erfahrungen entsprechend konnte ich auch aus dem Rohprodukt kein Derivat des Isonitrils herstellen.

2.6.3. Darstellung von Isocyanomethyl-phthalimid und Isocyanomethyl-phenylsulfon.

Versuche, aus Phthalimidomethyl-formamid (47) durch Wasserabspaltung zum Isocyanomethyl-phthalimid (54) zu



54

gelangen, führten zu einer Substanz mit einem Schmelzpunkt von 109°C, deren IR-Spektrum die Isonitrilbande enthielt und deren Elementaranalyse mit den berechneten Werten übereinstimmte.

PASSERINI [49] untersuchte Umsetzungen, bei denen Isonitrile mit Aldehyden und Ketonen in Gegenwart von Car-

---

49) M. Passerini, Gaz.chim.ital. 53, 331, 410 (1923); 54, 529 (1924); 56, 826 (1926)

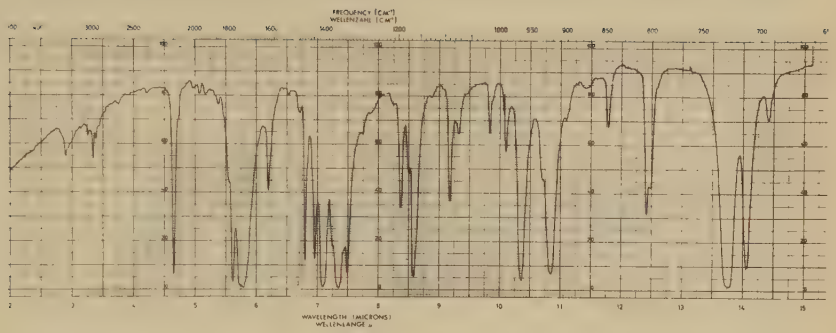
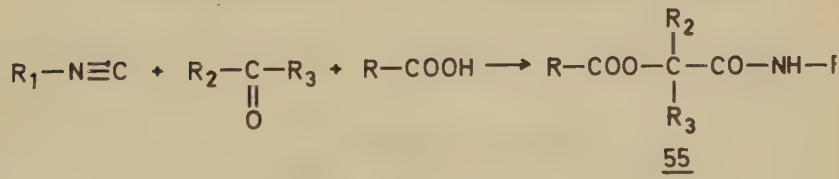


Abb.9: IR-Spektrum von N-Isocyanomethyl-phthalimid (KBr-Preßling (54)

bonsäuren zu α-Acyloxy-carbonsäureamiden (55) reagieren:



55

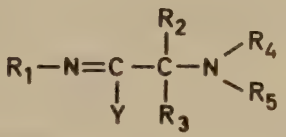
UGI und STEINBRÜCKNER [46)50)] beobachteten, daß Isonitrile mit Aldehyden und Ketonen auch in Gegenwart von Aminen zu α-Aminocarbonsäureamiden reagieren. Die Autoren vermuten, daß sich bei solchen Reaktionen aus Carbonylverbin-

---

50) I. Ugi u. C. Steinbrückner, Angew.Chem. 72, 267 (1960)

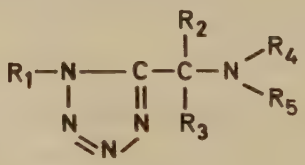
bindung und Amin ein Immoniumion (56) bildet, das sich gemeinsam mit einem nucleophilen Teilchen (Y) an das Isonitril anlagert unter Bildung einer Imino-acyl-Verbindung (57).

56



57

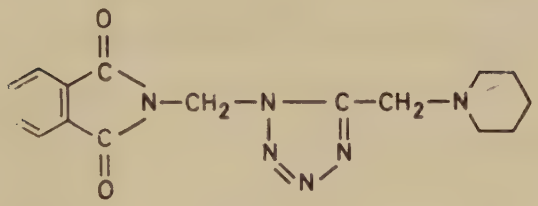
Führt man diese Kondensation in Gegenwart zugesetzter nucleophiler Reaktionspartner wie z.B. Azid durch, so wandelt sich diese Imino-acyl-Verbindung unter Ringschluß in das stabile 1,5-disubstituierte Tetrazol (58) um:



58

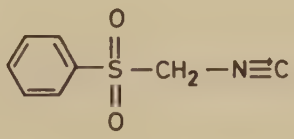
Auf diesem Wege konnte ich aus N-Isocyanomethyl-phthalimid (54) durch Umsetzung mit Formaldehyd, Piperidin und Natriumazid in wäßriger Acetonlösung das 1-Phthalimidomethyl-

5-piperidinomethyl-tetrazol (59) mit einem Schmelzpunkt von 129°C darstellen.



59

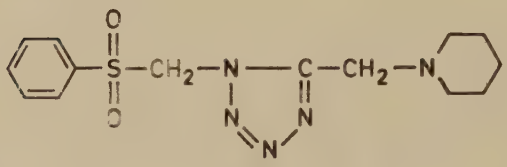
Die Wasserabspaltung aus N-Phenylsulfonylmethyl-formamid (41b) ergab das entsprechende Isocyanomethyl-phenylsulfon (61) mit einem Schmelzpunkt von 88°C, das wiederum die Isonitrilbande bei 2150 cm^{-1} (4,65 µ) im IR-Spektrum zeigte.



61

Die Umsetzung mit Formaldehyd, Piperidin und Natriumazid führte zum 1-Phenylsulfonylmethyl-5-piperidinomethyl-

tetrazol (62) mit einem Schmelzpunkt von 151°C.



62

3. Zusammenfassung

α-Aminoalkylierte Formamide lassen sich durch Kondensation von Amin, Formaldehyd und Formamid darstellen. Die Reaktion verläuft nach Art einer Mannich-Kondensation.

N-Alkyl-Formamide können in gleicher Weise zu den entsprechenden N-Dialkylaminomethyl-N-alkylformamiden kondensiert werden. α-Aminoalkylierte Diformamide lassen sich durch Einwirkung von α-halogenierten Aminen auf das Natriumsalz des Diformamids erhalten. In Form ihrer Ammoniumsalze lassen sich diese Substanzen leicht mit Mercaptiden oder Sulfinaten in die entsprechenden Thioäther bzw. Sulfone überführen. Auch läßt sich diese elektrophile Substitution an Phthalimid bzw. Phthalimid-Kalium gleicher maßen durchführen und man gelangt zu unsymmetrischen Amidalen.

Eine Abspaltung von Wasser aus den α-aminoalkylierten Formamiden, die zu den α-Aminomethyl-isocyaniden führen sollte, war nicht möglich. Es entstanden die entsprechenden Acetonitrile. Die Reaktion war aber dann erfolgreich, wenn das freie Elektronenpaar des Stickstoffs ganz oder teilweise anderweitig beansprucht war, bzw. bei Sulfonylmethylformamiden.

B. Praktischer Teil

Allgemeine Angaben

Die Schmelzpunkte wurden im Linström-Gerät bestimmt und sind nicht korrigiert.

Die NMR-Spektren wurden mit einem Varian-A-60 A Spektrometer, die IR-Spektren mit einem Spektrophotometer 221 der Firma Perkin-Elmer aufgenommen.

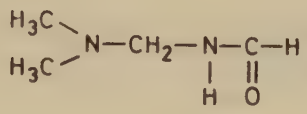
Die C, H- und N-Analysen wurden mit den Mikroautomaten von Heraeus und Coleman bzw. mit dem C,H,N-Analyzer von Hewlett-Packard ermittelt.

Die theoretischen C,H,N,S-Werte der Elementaranalysen wurden dem Tabellenwerk von H. Gysel [51] entnommen.

---

51) H. Gysel, Prozenttabellen organischer Verbindungen, Verlag Birkhauser, Basel 1951

N-Dimethylaminomethyl-formamid (4a)



Zu einem Gemisch von 45,0 g (1 Mol) Formamid und 112,5 g (1 Mol) einer 40-proz. Dimethylaminlösung gibt man tropfenweise und unter Eiswasserkühlung 75,0 g (1 Mol) einer 40-proz. Formaldehydlösung.

Man läßt bei Raumtemperatur unter mechanischem Rühren noch 5 Stunden lang stehen. Anschließend engt man im Wasserstrahlvakuum ein und destilliert das viskose, gelbliche Öl an der Ölpumpe.

Das viskose, farblose Destillat mit einem $Sdp._{0,05}$ von 62-65°C kristallisiert nach Anreiben.

Die Kristalle werden aus Essigester/Petroläther umkristallisiert.

Schmp. 64°C

Ausbeute: 74,5 g (73 % d.Th.)

Analyse: $C_4H_{10}N_2O$ (102,14)

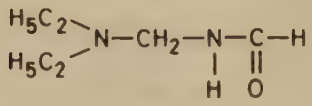
5,246 mg Substanz: 9,022 mg CO_2, 4,627 mg H_2O

4,204 mg Substanz: 1,023 ml N_2 (736 Torr, 27,6°C)

Ber.: C 47,03 H 9,87 N 27,43

Gef.: C 46,91 H 9,87 N 26,76

N-Diaethylaminomethyl-formamid (4b)



Zu einem Gemisch von 45,o (1 Mol) Formamid und 73,o g (1 Mol) Diaethylamin werden unter Eiswasserkühlung tropfenweise 83,3 g (1 Mol) einer 36-proz. Formaldehyd=lösung gegeben.

Anschließend rührt man noch 5 Stud. lang bei Raumtemperatur, engt im Wasserstrahlvakuum ein und destilliert an der Ölpumpe.

Sdp.$_{0,1}$: 78-82° C

Brechzahl: n_D^{22} 1,4611

Ausbeute: 92,6 g (7o,1 % d.Th.)

Analyse: $C_6H_{14}N_2O$ (13o,19)

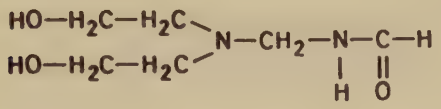
3,935 mg Substanz: 8,o48 mg CO_2, 3,816 mg H_2O

3,617 mg Substanz: 0,7o9 ml N_2 (732 Torr, 28,9°C)

Ber.: C 55,35 H 1o,84 N 21,52

Gef.: C 55,81 H 1o,85 N 21,35

N-Diaethanolaminomethyl-formamid (4c)



Zu einem Gemisch von 22,5 g (o,5 Mol) Formamid und 52,6 g (0,5 Mol) Diaethanolamin gibt man unter mechanischem Rühren und Kühlen mit Eiswasser tropfenweise 42,o g (0,5 Mol) einer 36-proz. Formaldehydlösung hinzu.

Anschließend läßt man noch 5 Stunden lang bei Raumtemperatur unter mechanischem Rühren stehen, engt am Rotationsverdampfer ein und destilliert das zurückbleibende Öl an der Wasserstrahlpumpe.

Sdp.$_{14}$: 115,o° C

Brechzahl: n_D^{21} 1.4983

Ausbeute: 45,3 g (55,8 % d.Th.)

Analyse: $C_6H_{14}N_2O_3$ (162,19)

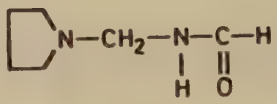
4,446 mg Substanz: 7,265 mg CO_2, 3,448 mg H_2O

2,817 mg Substanz: 0,434 ml N_2 (737 Torr, 29,7°C)

Ber.: C 44,41 H 8,7o N 17,27

Gef.: C 44,59 H 8,68 N 16,85

N-Pyrrolidinomethyl-formamid (4d)



Zu einem Gemisch von 22,5 g (0,5 Mol) Formamid und 35,5 g (o,5 Mol) Pyrrolidin tropft man unter mechanischem Rühren und Kühlen mit Eiswasser langsam 42,o g (0,5 Mol) einer 36-proz. Formaldehydlösung.

Anschließend läßt man noch weitere 5 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer wird das zurückbleibende Öl an der Ölpumpe destilliert.

Sdp.$_{0,05}$: 1o2,5° C

Brechzahl: n_D^{2o} 1,494o

Ausbeute: 25,4 g (39,o % d.Th.)

Analyse: $C_6H_{12}N_2O$ (128,16)

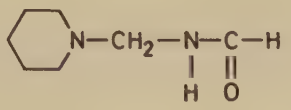
3,o52 mg Substanz: 6,295 mg CO_2, 2,551 mg H_2O

1,9o6 mg Substanz: 0,368 ml N_2 (729,5 Torr, 26,4°C)

Ber.: C 56,22 H 9,45 N 21,89

Gef.: C 56,29 H 9,35 N 21,13

N-Piperidinomethyl-formamid (4e)



Zu einem Gemisch von 85,o g (1 Mol) Piperidin und 45,o g (1 Mol) Formamid gibt man tropfenweise unter Eiskühlung 75,o g (1 Mol) einer 4o-proz. Formaldehydlösung hinzu.

Anschließend läßt man noch 5 Stunden unter mechanischem Rühren bei Raumtemperatur stehen; engt dann die weiße, trübe Flüssigkeit im Vakuum ein und destilliert das zurückbleibende gelbliche Öl an der Ölpumpe.

Sdp.$_{0,05}$: 100 - 1o5°C

Brechzahl: n_D^{21}: 1,499o

Ausbeute: 95 g (68 % d.Th.)

Analyse $C_7H_{14}N_2O$ (142,2o)

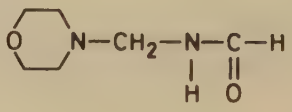
2,536 mg Substanz: 5,553 mg CO_2, 2,27o mg H_2O

4,395 mg Substanz: 0,783 ml N_2 (735,5 Torr, 28,3°C)

Ber.: C 59,12 H 9,92 N 19,7o

Gef.: C 59,75 H 1o,o1 N 19,54

N-Morpholinomethyl-formamid (4f)



Ein Gemisch von 45,o g (1 Mol) Formamid und 87,o g (1 Mol) Morpholin wird tropfenweise unter Eiskühlung mit 75,o g (1 Mol) einer 4o-proz. Formaldehydlösung versetzt.

Anschließend läßt man bei Raumtemperatur unter mechanischem Rühren über Nacht stehen.

Sodann wird im Vakuum eingeengt und an der Ölpumpe destilliert.

Sdp.$_{1,o}$: 135 - 140°C

Brechzahl: n_D^{22} 1,4951

Ausbeute: 118 g (82 % d.Th.)

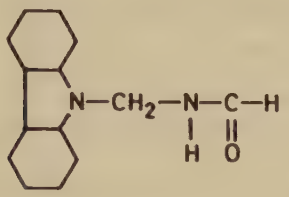
5,156 mg Substanz: 9,462 mg CO_2, 3,943 mg H_2O

3,983 mg Substanz: 0,7o1 ml N_2 (723 Torr, 27,2° C)

Ber.: C 49,98 H 8,39 N 19,43

Gef.: C 5o,o8 H 8,56 N 19,3o

N- Dodekahydrocarbazolomethyl-formamid (4g)



9,0 g (0,2 Mol) Formamid werden mit einer Lösung von 35,9 g (0,2 Mol) Dodekahydrocarbazol in 20 ml Aethanol versetzt. Dazu tropft man unter mechanischem Rühren und Kühlen mit Eiswasser vorsichtig 16,8 g (0,2 Mol) einer 36-proz. Formaldehydlösung.

Anschließend wird noch 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das entstandene Produkt wird zur Kristallisation in den Kühlschrank gestellt.

Die Kristalle werden aus Ligroin umkristallisiert.

Schmp.: 106°C

Ausbeute: 20,8 g (44,0 % d.Th.)

Analyse: $C_{14}H_{24}N_2O$ (236,35)

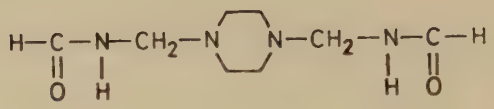
4,189 mg Substanz: 10,887 mg CO_2, 3,800 mg H_2O

3,145 mg Substanz: 0,336 ml N_2 (729,0 Torr, 26,7°C)

Ber.: C 71,14 H 10,22 N 11,85

Gef.: C 70,92 H 10,15 N 11,67

N,N'-Bis-formylaminomethyl-piperazin (7)



Zu einer Lösung von 43,o g (0,5 Mol) Piperazin und 45,o g (1 Mol) Formamid in 50,0 ml Wasser tropft man unter mechanischem Rühren und Kühlung mit Eiswasser 84,o g (1 Mol) einer 36-proz. Formaldehydlösung.

Anschließend läßt man noch acht Stunden bei Raumtemperatur rühren.

Die beim Einengen am Rotationsverdampfer entstehende weiße Suspension wird auf Ton getrocknet und dann aus Isopropanol umkristallisiert.

Schmp.: 173-175°C (Zers.)

Ausbeute: 57,1 g (57 % d.Th.)

Analyse: $C_8H_{14}N_4O_2$ (2oo,24)

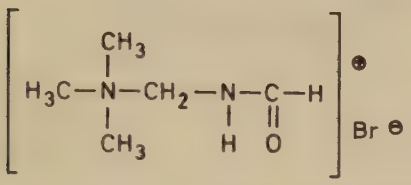
3,685 mg Substanz: 6,431 mg CO_2, 2,6o3 mg H_2O

2,668 mg Substanz: 0,668 ml N_2 (729,5 Torr, 26,o°C)

Ber.: C 47,98 H 8,o5 N 27,98

Gef.: C 47,62 H 7,9o N 27,44

N-Formylaminomethyl-trimethylammonium-bromid (5)



30,6 g (0,3 Mol) N-Dimethylaminomethyl-formamid (4a) werden bei -20° C in Aether mit 28,5 g (0,3 Mol) Methylbromid versetzt.

Man rührt etwa zwei Stunden lang und läßt dann über Nacht stehen.

Mit Hilfe eines unbeheizten Wasserbades wird der Aether am Rotationsverdampfer abgezogen. Die entstehenden weißen, hygroskopischen Kristalle werden unter Feuchtigkeitsausschluß aus Acetonitril/Aether umkristallisiert.

Schmp.: 145° C

Ausbeute: 54,0 g (82 % d.Th.)

Analyse: $C_5H_{13}BrN_2O$ (196,64)

6,182 mg Substanz: 6,849 mg CO_2, 3,669 mg H_2O

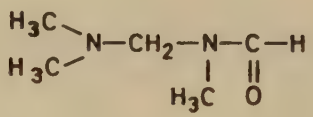
4,946 mg Substanz: 0,617 ml N_2 (739,0 Torr, 25,9°C)

7,85 mg Substanz: 1,95 ml 0,02 n $AgNO_3$-Lösung

Ber.: C 30,35 H 6,67 N 14,24 Br 40,65

Gef.: C 30,23 H 6,64 N 13,85 Br 39,46

N-dimethylaminomethyl-N-methyl-formamid (13a)



15,o g (0,25 Mol) N-Methylformamid werden mit 28,o g (0,25 Mol) einer 4o-proz. Dimethylaminlösung und tropfenweise unter Eiskühlung mit 21,o g (o,25 Mol) einer 36-proz. Formaldehydlösung versetzt.

Anschließend läßt man noch ca. 8 Stunden lang bei Raumtemperatur und mechanischem Rühren stehen, engt dann am Umlaufverdampfer ein und destilliert das resultierende Öl im Wasserstrahlpumpenvakuum.

Sdp.$_{12}$: 78°C

Brechzahl: n_D^{2o} 1,449o

Ausbeute: 42,o g (72 % d.Th.)

Analyse: $C_5H_{12}N_2O$ (116,16)

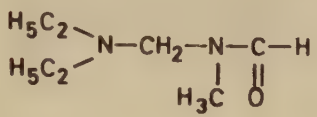
4,959 mg Substanz: 9,275 mg CO_2, 4,582 mg H_2O

2,925 mg Substanz: 0,631 ml N_2 (739,5 Torr, 27,o°C)

Ber.: C 51,7o H 1o,41 N 24,12

Gef.: C 51,o4 H 1o,34 N 23,81

N-Diaethylaminomethyl-N-methyl-formamid (13b)



15,o g (o,25 Mol) N-Methylformamid werden mit 28,o g (0,25 Mol) einer 40-proz. Dimethylaminlösung und tropfenweise unter Eiskühlung mit 21,o g (0,25 Mol) einer 36-proz. Formaldehydlösung versetzt.

Man erwärmt nach der Zugabe noch etwa eine Stunde lang am Rückfluß und engt dann am Umlaufverdampfer ein. Die klare, gelbe Flüssigkeit wird an der Ölpumpe destilliert.

Sdp.$_{o,o1}$: 33-34°C

Brechzahl: n_D^{2o} 1,4518

Ausbeute: 23,9 g (8o % d.Th.)

Analyse: $C_7H_{16}N_2O$ (144,21)

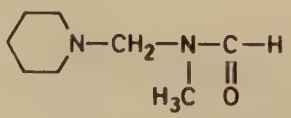
3.o83 mg Substanz: 6,545 mg CO_2, 3,o6o mg H_2O

3,2o4 mg Substanz: o,558 ml N_2 (726,5 Torr, 27,1°C)

Ber.: C 58,3o H 11,18 N 19,43

Gef.: C 57,93 H 11,11 N 18,93

N-Piperidinomethyl-N-methyl-formamid (13c)



15,o g (0,25 Mol) N-Methylformamid werden mit 21,o g (0,25 Mol) Piperidin und tropfenweise unter Eiskühlung mit 21,o g (o,25 Mol) einer 36-proz. Formaldehydlösung versetzt.

Man erwärmt nach der Zugabe noch etwa zwei Stunden auf ca. 8o°C, engt dann am Umlaufverdampfer ein und destilliert das zurückbleibende Öl an der Ölpumpe.

Sdp.$_{0,1}$: 72 - 75° C

Brechzahl: n_D^{2o} 1,4835

Ausbeute: 25,7 g (66 % d. Th.)

Analyse: $C_8H_{16}N_2O$ (156,22)

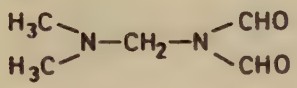
3,543 mg Substanz: 7,874 mg CO_2, 3,288 mg H_2O

2,255 mg Substanz: 0,369 ml N_2 (723,o Torr, 28,5° C)

Ber.: C 61,5o H 1o,32 N 17,63

Gef.: C 6o,65 H 1o,38 N 17,62

N-Dimethylaminomethyl-diformamid (21a)



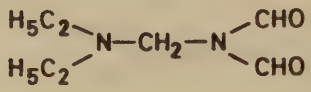
10,2 g (0,1 Mol) Bis-dimethylaminomethan werden in Aether gelöst und mit 7,2 ml (0,1 Mol) Acetylchlorid gespalten.

Das entstehende N-Chlormethyl-dimethylamin wird mittels einer Umkehrfritte abgesaugt und mit 100 ml Aether gewaschen.

Das α-chlorierte Amin wird in Acetonitril suspendiert und mit 9,5 g (0,1 Mol) Natriumdiformamid versetzt. Unter mechanischem Rühren läßt man 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen, trennt dann vom ausgefallenen Natriumchlorid ab und destilliert das Lösungsmittel ab.
Der Rückstand wird an der Ölpumpe destilliert.

Sdp.$_{0,01}$: 45°C
Brechzahl: n_D^{25} 1,4662
Ausbeute: 7,2 g (55 % d. Th.)
Analyse: $C_5H_{10}N_2O_2$ (130,15)
3,229 mg Substanz: 5,478 mg CO_2, 2,346 mg H_2O
2,835 mg Substanz: 0,574 ml N_2 (711,5 Torr, 27,0° C)
Ber.: C 46,14 H 7,75 N 21,53
Gef.: C 46,30 H 8,13 N 21,56

N-Diäthylaminomethyl-diformamid (21b)



Eine Suspension von 8,5 g (0,07 Mol) N-Chlormethyl-diaethylamin und 6,4 g (0,07 Mol) Natriumdiformamid werden in 200 ml Acetonitril bei Zimmertemperatur über Nacht mechanisch gerührt.

Anschließend wird vom ausgefallenen Natriumchlorid abfiltriert und das Lösungsmittel am Umlaufverdampfer abgezogen.

Der Rückstand wird an der Ölpumpe destilliert.

Sdp.$_{0,01}$: 55-56°C

Brechzahl: n_D^{23} 1,4656

Ausbeute: 6,2 g (56 % d.Th.)

Analyse: $C_7H_{14}N_2O_2$ (158,2o)

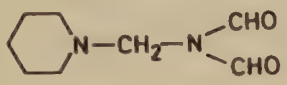
6,455 mg Substanz: 12,383 mg CO_2, 5,278 mg H_2O

4,456 mg Substanz: 0,723 ml N_2 (74o,o Torr, 26,7°C)

Ber.: C 53,14 H 8,92 N 17,71

Gef.: C 52,35 H 9,15 N 18,oo

N-Piperidinomethyl-diformamid (21c)



18,2 g (0,1 Mol) Bis-piperidinomethan werden in Aether mit 7,2 ml Acetylchlorid gespalten und das entstehende N-Chlormethyl-piperidin wird mit Hilfe einer Umkehrfritte abgesaugt.

Das a-chlorierte Amin wird in Methylenchlorid mit 9,5 g (0,1 Mol) Natriumdiformamid versetzt und zwei Stunden lang gerührt.

Anschließend wird vom ausgefallenen Natriumchlorid abgetrennt und das Methylenchlorid im Vakuum abgedunstet. Die hygroskopischen Kristalle werden aus Benzol umkristallisiert.

Schmp.:92°C

Ausbeute: 10,8 g (63 % d.Th.)

Analyse: $C_8H_{14}N_2O_2$ (170,21)

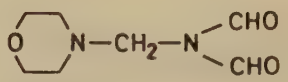
5,802 mg Substanz: 11,922 mg CO_2, 4,341 mg H_2O

3,031 mg Substanz: 0,459 ml N_2 (733,0 Torr, 30,6°C)

Ber.: C 56,45 H 8,29 N 16,46

Gef.: C 56,07 H 8,37 N 16,42

N-Morpholinomethyl-diformamid (21d)



Eine Suspension von 18,6 g (0,1 Mol) N-Chlormethyl-morpho=lin und 9,5 g (0,1 Mol) Natriumdiformamid in Methylenchlo-rid wird zwei Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt und anschließend wird vom ausgefallenen Natriumchlorid abfil-triert.

Nach dem Abdunsten des Methylenchlorids im Vakuum bleibt ein weißer Kristallbrei zurück, der aus Acetonitril um-kristallisiert wird. Anschließend wird ein weiteres Mal aus Benzol/Petrolaether umkristallisiert.
Die entstehenden Kristalle sind hygroskopisch.

Schmp. 95°C

Ausbeute: 13,o g (75 % d.Th.)

Analyse: $C_7H_{12}N_2O_3$ (172,18)

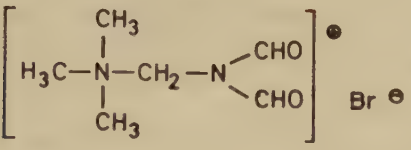
4,871 mg Substanz: 8,656 mg CO_2, 3,o85 mg H_2O

3.473 mg Substanz: 0,513 ml N_2 (733,o Torr, 27,4°C)

Ber.: C 48,83 H 7,o3 N 16,27

Gef.: C 48,49 H 7,o9 N 16,19

N-Diformylaminomethyl-trimethylammonium-bromid (22)



6,5 g (0,05 Mol) N-Dimethylaminomethyl-diformamid (21a) werden bei -40° C in Acetonitril gelöst und mit 10,0 g (ca. 0,1 Mol) Methylbromid versetzt. Unter mechanischem Rühren läßt man zwei Stunden lang stehen, versetzt dann mit Aether und saugt die ausgefallenen weißen, hygroskopischen Kristalle über eine Umkehrfritte ab.

Schmp.: 151°C

Ausbeute: 10,3 g (91 % d.Th.)

Analyse: $C_6H_{13}BrN_2O_2$ (225,10)

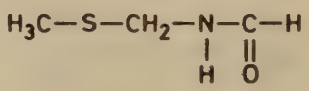
4,143 mg Substanz: 4,760 mg CO_2, 2,283 mg H_2O

3,439 mg Substanz: 0,410 ml N_2 (727,5 Torr, 28,3°C)

14,40 mg Substanz: 4,93 ml 0,02 n Ag NO_3-Lösung

Ber.:	C 32,03	H 5,82	N 12,45	Br 35,52
Gef.:	C 31,35	H 6,17	N 12,93	Br 34,49

N-Methylmercaptomethyl-formamid (36a)



19,6 g (0,1 Mol) N-Formylaminomethyl-trimethylammoniumbromid (8) werden in 100 ml Methanol gelöst, mit einer Lösung von 4,4 g Natrium und 9,6 g (0,1 Mol) Methylmercaptan in 100 ml Methanol versetzt und unter Durchleiten von trockenem Stickstoff zum Sieden erhitzt.

Das freigesetzte Amin wird in einer mit Salzsäure beschickten Vorlage aufgefangen.

Nachdem das Amin quantitativ übergegangen ist, wird mit Schwefelsäure, die 25 % Anhydrid enthält, neutralisiert und das Methanol abdestilliert.

Der Rückstand wird in Tetrachlorkohlenstoff aufgenommen, abfiltriert und nach Entfernen des Lösungsmittels an der Ölpumpe destilliert.

Sdp.$_{0,01}$: 64 - 65°C

Brechzahl: n_D^{20} 1,5528

Ausbeute: 2,7 g (25 % d.Th.)

Analyse: C_3H_7NOS (105,09)

4,700 mg Substanz: 5,994 mg CO_2, 2,869 mg H_2O

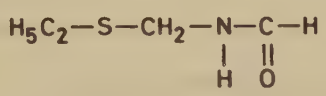
3,427 mg Substanz: 0,386 ml N_2 (729,0 Torr, 26,5°C)

14,04 mg Substanz: 13,58 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$-Lösung

Ber.: C 34,31 H 6,72 N 13,34 S 3o,54

Gef.: C 34,8o H 6,83 N 12,32 S 31,o1

N-Äthylmercaptomethyl-formamid (36b)



2,2 g Natrium werden in 200 ml Methanol gelöst und mit 6,2 g (0,1 Mol) Aethylmercaptan versetzt.

Man gibt 19,6 g (0,1 Mol) N-Formylaminomethyl-trimethylammonium-bromid (8) hinzu und erhitzt unter kräftigem Rühren zum Sieden am Rückfluß.

Das freiwerdende Trimethylamin wird in einer Vorlage, die mit 100 ml 1n Salzsäure beschickt ist, aufgefangen. Nachdem das Trimethylamin quantitativ übergegangen ist, wird die Reaktion abgebrochen und das Methanol am Umlaufverdampfer abgedunstet.

Der Rückstand wird mit Benzol extrahiert. Die nach Entfernen des Benzols zurückbleibende klare, gelbe Flüssigkeit wird im Ölpumpenvakuum destilliert.

Sdp.$_{0,05}$: 74-76°C

Brechzahl: n_D^{23} 1,5175

Ausbeute: 4,6 g (38 % d.Th.)

Analyse: C_4H_9NOS (119,17)

3,845 mg Substanz: 5,668 mg CO_2, 2,622 mg H_2O

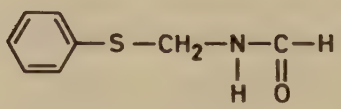
3,475 mg Substanz: o,362 ml N_2 (736,5 Torr, 29,o°C)

1o,37 mg Substanz: 8,52 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$-Lösung

Ber.: C 4o,37 H 7,62 N 11,77 S 26,95

Gef.: C 4o,23 H 7,63 N 11,41 S 26,34

N-Phenylmercaptomethyl-formamid (36c)



2,2 g Natrium werden in 200 ml Methanol gelöst und mit 11,o g (0,1 Mol) Thiophenol versetzt.

Nach Zugabe von 19,6 g (0,1 Mol) N-Formylaminomethyl-trimethylammonium-bromid (8) wird unter kräftigem Rühren am Rückfluß zum Sieden erhitzt.

Das freiwerdende Trimethylamin wird in einer mit Salzsäure beschickten Vorlage aufgefangen.

Nachdem das Amin quantitativ übergegangen ist, wird das Methanol am Umlaufverdampfer abdestilliert und der Rückstand mit Benzol extrahiert.

Nach Entfernen des Benzols wird die zurückbleibende

Flüssigkeit an der Ölpumpe destilliert.

Sdp.$_{0,01}$: 1o5-1o7° C

Ausbeute: 9,2 g (52 % d.Th.)

Analyse: C_8H_9NOS (167,13

4,446 mg Substanz: 9,294 mg CO_2, 2,33o mg H_2O

6,154 mg Substanz: o,479 ml N_2 (726,o Torr, 27,6°C)

7,52 mg Substanz: 4,3o ml o,o2 n $Ba(ClO_4)_2$-Lösung

Ber.: C 57,53 H 5,43 N 8,39 S 19,2o

Gef.: C 57,o5 H 5,86 N 8,44 S 18,33

Hydroxymethyl-äthyl-sulfid (4o)

$$C_2H_5—S—CH_2—OH$$

9,o g (0,3 Mol) Paraformaldehyd werden mit 2 ml Trimethylamin und 18,6 g (0,3 Mol) Aethylmercaptan versetzt.

Nachdem alles in Lösung gegangen ist, wird eingeengt und im Wasserstrahlpumpenvakuum destilliert.

Sdp.$_{15}$: 55 - 56°C

Ausbeute: 1o,7 g (35 % d.Th.)

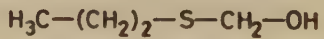
Analyse: C_3H_8OS (92,o8)

Schwefelbestimmung mit o,1n Jodlösung:

Berechnet: 6,7 ml 0,1 n Jodlösung = 34,78 % S

Gefunden: 6,3 ml 0,1 n Jodlösung = 32,55 % S

Hydroxymethyl-n-propylsulfid (42)



9,o g (0,3 Mol) Paraformaldehyd werden unter Eiswasserkühlung mit 2 ml Triaethylamin und tropfenweise mit 22,5 g (0,3 Mol) n-Propylmercaptan versetzt.

Nachdem alles in Lösung gegangen ist, wird eingeengt und im Wasserstrahlpumpenvakuum destilliert.

Sdp.$_{13}$: 61°C

Ausbeute: 12,4 g (39 % d.Th.)

Analyse: $C_4H_{1o}OS$ (1o6,12)

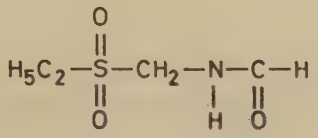
2,883 mg Substanz: 4,715 mg CO_2, 2,361 mg H_2O

1o,66 mg Substanz: 9,55 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$-Lösung

Ber.: C 45,27 H 9,5o S 3o,1o

Gef.: C 44,63 H 9,16 S 28,72

N-Äthylsulfonylmethyl-formamid (41a)



9,8 g (0,o5 Mol) N-Formylamino-methyl-trimethylammoniumbromid und 5,8 g (0,o5 Mol) Natriumaethylsulfinat werden in Acetonitril unter Durchleiten von trockenem Stickstoff am Rückfluß erhitzt.

Das freigesetzte Trimethylamin wird in einer mit Salzsäure beschickten Vorlage aufgefangen. Nachdem das Amin quantitativ übergegangen ist, wird das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand in Aethanol aufgenommen. Die Lösung wird eingeengt und die entstehenden Kristalle aus Aethanol umkristallisiert.

Schmp.: 59°C

Ausbeute: 4,2 g (56 % d.Th.)

Analyse: $C_4H_9NO_3S$ (151,12)

6,772 mg Substanz: 7,914 mg CO_2, 3,655 mg H_2O

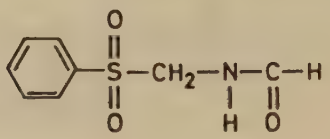
5,133 mg Substanz: o,431 ml N_2 (735,5 Torr, 26,8°C)

12,66 mg Substanz: 8,34 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$-Lösung

Ber.: C 31,79 H 6,oo N 9,27 S 21,2o

Gef.: C 31,89 H 6,o4 N 9,25 S 21,12

N-Phenylsulfonylmethyl-formamid (41b)



4,9 g (0,025 Mol) N-Formylamino-methyl-trimethylammoniumbromid und 4,1 g (0,025 Mol) Natriumbenzolsulfinat werden in Acetonitril unter mechanischem Rühren und unter Durchleiten von trockenem Stickstoff am Rückfluß zum Sieden erhitzt.

Das freigesetzte Trimethylamin wird in einer mit Salzsäure beschickten Vorlage aufgefangen. Man kocht so lange am Rückfluß, bis alles Amin übergegangen ist. Die Lösung wird vom ausgefallenen Natriumchlorid abgetrennt und am Rotationsverdampfer eingeengt.

Die entstehenden gelblich weißen Kristalle werden abgetrennt und aus Alkohol umkristallisiert.

Schmp. 103°C

Ausbeute: 3,4 g (67 % d.Th.)

Analyse: $C_8H_9NO_3S$ (199,16)

4,154 mg Substanz: 7,332 mg CO_2, 1,737 mg H_2O

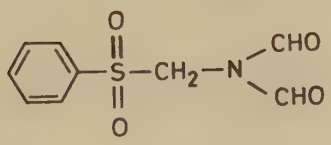
5,810 mg Substanz: 0,375 ml N_2 (727,5 Torr, 27,9°C)

19,32 mg Substanz: 9,95 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$-Lösung

Ber.: C 48,24 H 4,56 N 7,03 S 16,06

Gef.: C 48,17 H 4,68 N 7,01 S 16,51

N-Phenylsulfonylmethyl-diformamid (43)



2,25 g (0,01 Mol) N-Diformylaminomethyl-trimethylammoniumbromid (22) und 1,64 g (0,01 Mol) Natriumbenzolsulfinat werden in Acetonitril unter Durchleiten von trockenem Stickstoff und unter Rühren am Rückfluß so lange zum Sieden erhitzt, bis alles Amin übergegangen ist.

Das ausgefallene Natriumchlorid wird abgetrennt und die Lösung am Rotationsverdampfer eingeengt.

Die ausgeschiedenen Kristalle werden aus Toluol umkristallisiert.

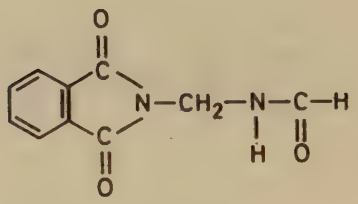
Schmp.: 118°C

Ausbeute: 1,6 g (72 % d.Th.)

Analyse: $C_9H_9NO_4S$ (227,17)

Ber.:	47,58 C	H 3,99	N 6,17	S 14,08
Gef.:	47,53 C	H 3,96	N 6,07	S 14,23

N-Formylamino-methyl-phthalimid (47)



1,5 g (0,01 Mol) Phthalimid, 1,0 g (0,01 Mol) N-Dimethylamino-methyl-formamid (4a) und 0,01 g gepulvertes Natriumhydroxid werden in 100 ml Benzol unter Stickstoff am Rückfluß erhitzt.

Nachdem alles Amin quantitativ übergegangen ist, wird die Reaktion abgebrochen, das Benzol am Rotationsverdampfer abgedampft und der Rückstand in Toluol aufgenommen. Die sich ausscheidenden Kristalle werden aus Toluol umkristallisiert.

Schmp. 165°C

Ausbeute: 0,8 g (40 % d.Th.)

Analyse: $C_{10}H_8N_2O_3$ (204,18)

4,423 mg Substanz: 9,492 mg CO_2, 1,552 mg H_2O

4,673 mg Substanz: 0,583 ml N_2 (729,5 Torr, 27,1° C)

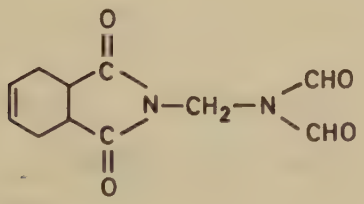
Ber.: C 58,82 H 3,95 N 13,72

Gef.: C 58,56 H 3,93 N 13,62

19,6 g (0,1 Mol) N-Formylaminomethyl-trimethylammoniumbromid (8) und 18,5 g (0,1 Mol) Phthalimid-Kalium werden in 150 ml Acetonitril wie unter (41a) beschrieben aufgearbeitet. Der Mischschmelzpunkt ergibt keine Depression.

Ausbeute: 15 g (74 % d.Th.)

N-Diformylaminomethyl-cyclohexen-(1)-dicarboximid-(3,4) (49)



Eine Suspension von 2,5 g (0,0125 Mol) N-Chlormethyl-cyclohexen-(1)-dicarboximid-(3,4) (48) und 4,6 g (0,0125 Mol) Natriumdiformamid (19) wird in Acetonitril zwei Stunden lang am Rückfluß erhitzt.

Anschließend wird vom ausgefallenen Natriumchlorid abfiltriert und die Lösung eingeengt.

Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und getrocknet.

Schmp.: 139°C

Ausbeute: 2,6 g (88 % d.Th.)

Analyse: $C_{11}H_{12}N_2O_4$ (236,22)

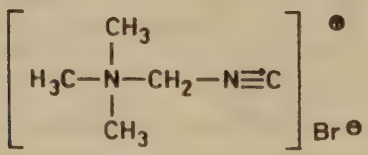
4,953 mg Substanz: 10,163 mg CO_2, 2,318 mg H_2O

3,467 mg Substanz: 0,369 ml N_2 (743,5 Torr, 28,0° C)

Ber.: C 55,93 H 5,12 N 11,86

Gef.: C 55,99 H 5,24 N 11,81

Isocyanomethyl-trimethylammonium-bromid (53)



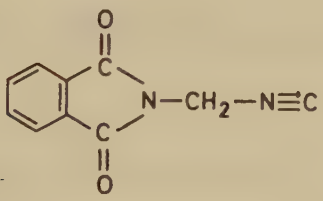
9,8 g (0,05 Mol) N-Diformyl-aminomethyl-trimethylammonium-bromid (22) und 25 g (0,25 Mol) Triäthylamin werden in 150 ml Dichlormethan zum Sieden erhitzt.

Nach Entfernen der Heizquelle tropft man vorsichtig eine Lösung von 8,1 g (0,05 Mol) Phosphoroxidchlorid in 30 ml Dichlormethan unter mechnischem Rühren hinzu und kühlt sofort mit Eiswasser. Nach 30 Minuten wird NH_3 bis

zur Sättigung eingeleitet und anschließend von den ausgefallenen Ammoniumsalzen abfiltriert.

Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels bleibt ein rotbraunes, viskoses Öl zurück, daß im IR-Spektrum eine Bande bei 2150 cm^{-1} (4,65 μ) zeigt, sich aber nicht unzersetzt destillieren läßt und nicht kristallisiert.

N-Isocyanomethyl-phthalimid (54)



2,0 g (0,01 Mol) N-Formylaminomethyl-phthalimid (47) und 5,0 g (0,05 Mol) Triäthylamin werden in 80 ml Dichlormethan zum Sieden erhitzt.

Nach Entfernung der Heizquelle läßt man eine Lösung von 1,5 g (0,01 Mol) Phosphoroxidchlorid in 20 ml Dichlormethan unter mechanischem Rühren zutropfen und kühlt sofort mit Eiswasser. Nach 30 Minuten wird eine Lösung von 2,0 g Natriumcarbonat in 20 ml Wasser vorsichtig zugetropft und das Rühren noch 30 Minuten lang fortgesetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und über wasserfreiem Kaliumcarbonat

getrocknet. Der nach dem Eindampfen des Dichlormethans zurückbleibende Kristallbrei wird aus Ligroin umkristallisiert.

Schmp.: 109°C

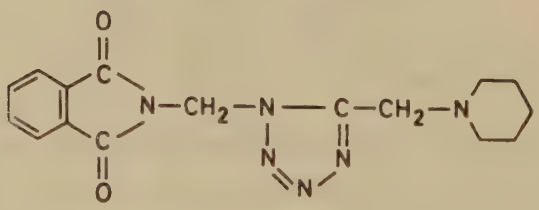
Ausbeute: 1,1 g (61 % d.Th.)

Analyse: $C_{10}H_6N_2O_2$ (186,16)

Ber.: C 64,51 H 3,25 N 15,05

Gef.: C 64,86 H 3,22 N 15,02

1-Phthalimidomethyl-5-piperidinomethyl-tetrazol (59)



340 mg (0,004 Mol) Piperidin werden in 20 ml Aceton gelöst und unter Eiskühlung nacheinander mit 1 ml 40-proz. Formaldehydlösung, 1 ml 12,5-proz. Salzsäure, 260 mg Natriumazid in 10 ml Wasser und 750 mg (0,004 Mol) N-Isocyanomethyl-phthalimid (54) versetzt.

Das Gemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, mit Kaliumcarbonat gesättigt und mit Aceton ausgeschüttelt.

Das beim Eindampfen der Acetonlösung verbleibende Öl kristallisiert beim Verreiben mit Äther. Die Kristalle werden aus Ligroin umkristallisiert.

Schmp.: 129°C

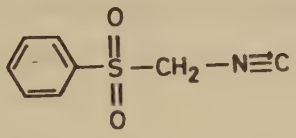
Ausbeute: 0,64 g (53 % d.Th.)

Analyse: $C_{16}H_{18}N_6O_2$ (326,35)

Ber.: C 58,88 H 5,56 N 25,75

Gef.: C 59,oo H 5,53 N 26,o1

Isocyanomethyl-phenylsulfon (61)



20,0 g (0,1 Mol) Formylaminomethyl-benzolsulfon und 25,o g (0,25 Mol) Triäthylamin werden in 100 ml Dichlormethan unter mechanischem Rühren zum Sieden erhitzt und tropfenweise mit einer Lösung von 15,3 g (0,1 Mol) Phosphoroxidchlorid versetzt. Man kühlt sofort mit Eiswasser und rührt noch etwa eine Stunde lang.

Anschließend wird eine Lösung von 20,0 g Natriumcarbonat in 80 ml Wasser vorsichtig zugegeben und das Rühren noch

30 Minuten fortgesetzt.

Die organische Phase wird abgetrennt, über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet, eingeengt und der Rückstand aus Benzol umkristallisiert.

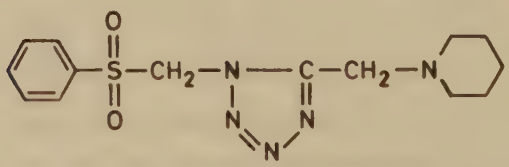
Schmp.: 88°C

Ausbeute: 1,2 g (67 % d.Th.)

Analyse: $C_2H_7N_2OS$ (181,14)

Ber.:	C 53,05	H 3,90	N 7,73	S 17,66
Gef.:	C 53,37	H 4,26	N 7,63	S 17,39

1-Phenylsulfonylmethyl-5-piperidinomethyl-tetrazol (62)



1,7 g (0,02 Mol) Piperidin werden in 20 ml Aceton gelöst und unter Eiskühlung nacheinander mit 2 ml 40-proz. Formaldehydlösung, 5 ml 12,5-proz. Salzsäure, 1,3 g Natriumazid in 10 ml Wasser und 3,6 g (0,02 Mol) Phenylsulfonylmethylisocyanid (61) versetzt.

Das Gemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, mit Kaliumcarbonat gesättigt und mit Aceton ausgeschüttelt. Das beim Eindampfen der Acetonauszüge verbleibende Öl kristallisiert beim Verreiben mit Äther. Die Kristalle werden aus Äthanol umkristallisiert.

Schmp.: 151°C

Ausbeute: 4,1 g (64 % d.Th.)

Analyse: $C_{14}H_{19}N_5O_2S$ (321,33)

Ber.:	C 52,33	H 5,96	N 21,8o	S 9,96
Gef.:	C 52,2o	H 5,98	N 22,o3	S 9,99

Lebenslauf

Als Sohn des Bauingenieurs Karl Fuchs und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Müller, wurde ich am 19. November 1939 in Marbach bei Marburg geboren. Von Herbst 1945 bis Ostern 1950 besuchte ich die Volksschule in Marbach und bis zum Sommer 1953 die Friedrich-Ebert-Realschule in Marburg. Von diesem Zeitpunkt an war ich Schüler des Landschulheimes Steinmühle, einem staatlich anerkannten privaten Gymnasium, und legte dort am 31.3.1960 die Reifeprüfung ab.

Vom 4.4.1960 bis zum 31.12.1961 leistete ich meinen Wehrdienst in der Bundeswehr ab und begann im Winter-Semester 1961/62 das Studium der Lebensmittelchemie an der Philipps-Universität Marburg. Am 30.10.1964 bestand ich die Vorprüfung als Lebensmittelchemiker; nach einem einjährigen Praktikum am Staatlichen Chemischen Untersuchungsamt in Kassel legte ich am 13.6.1966 die Hauptprüfung als Lebensmittelchemiker vor dem Prüfungsausschuß in Marburg ab. Seitdem arbeite ich als Doktorand von Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. H. Böhme am Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Philipps-Universität, wo ich auch seit Februar 1968 die Verwaltung einer wissenschaftlichen Assistentenstelle innehabe.

Seit Dezember 1967 bin ich mit der Studentin der Pharmazie Renate Voltz aus Witten/Ruhr verheiratet.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren: Böhme, Büsing, Dimroth, Drawert, Eiden, Hartke, Kating, Kirmse, Kuhn, Mahr, Musso, Neidlein, Nultsch, Schmid, Schmidt, Schmitz, Severin, Stachel, v.Stosch und Walcher.